

PRESENTACIÓN DE CASO

Hemorragia cerebrovascular asociada con infección por citomegalovirus en un lactante menor

Nelson Muñoz^{1,2}, Hernando Pinzón^{1,2}, Hugo Vizcaíno^{1,2}, Carlos Moneriz³

¹ Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia

² Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia

³ Grupo Bioquímica y Enfermedad, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia

Lugar donde se llevó a cabo el trabajo: Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia

El citomegalovirus es el agente de infección perinatal más frecuente y una de las principales causas de infecciones virales adquiridas. En la presentación del siguiente caso se describe el amplio espectro clínico de la infección por citomegalovirus. La clasificación correcta de la infección como congénita o adquirida y el tratamiento oportuno pueden evitar complicaciones y secuelas en los casos graves.

Se describe el caso de un lactante menor que presentaba una infección por citomegalovirus con la manifestación poco frecuente de hemorragia cerebral. Después del tratamiento con ganciclovir, los síntomas clínicos evolucionaron favorablemente. La infección por citomegalovirus es muy frecuente en la edad pediátrica, tanto en la forma congénita como en la adquirida. La forma adquirida, como la de este caso, se caracteriza principalmente por el compromiso hematológico, al producirse una importante trombocitopenia, lo que puede originar, aunque infrecuentemente, sangrado del sistema nervioso central; la mayoría de las infecciones adquiridas, sin embargo, son de resolución espontánea y no requieren tratamiento. En este paciente no se presentaron repercusiones clínicas de importancia.

Palabras clave: citomegalovirus, infección, lactante, plaquetas, hemorragia cerebral, ganciclovir.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2289>

Cerebrovascular hemorrhage associated with acquired cytomegalovirus infection in an infant

Cytomegalovirus is the most frequent causative agent of perinatal infection and a major cause of acquired viral infections. This case report aims to show the broad clinical spectrum of the presentation of cytomegalovirus infection. The correct classification of congenital or acquired infection and its prompt treatment can prevent complications and sequelae in severe cases.

We report the case of an infant with acquired cytomegalovirus infection, which presented an unusual feature of cerebral hemorrhage. The patient was treated with ganciclovir, with a favorable evolution of the clinical symptoms.

Cytomegalovirus infection is common in children, both in its congenital and acquired forms. Acquired infection, as portrayed in this case, is mainly characterized by hematological compromise given by the marked thrombocytopenia, which may rarely result in cases of bleeding in the central nervous system. In this patient, no important clinical implications occurred. In addition, most of the acquired infections are self-limited and require no treatment.

Key words: Cytomegalovirus, infection, infant, blood platelets, cerebral hemorrhage, ganciclovir.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i4.2289>

Correspondencia:

Carlos Moneriz, Laboratorio de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla, piso 2, Cartagena, Colombia
Teléfono: (055) 669 8176, extensión 130; fax: (055) 669 8177
cmonerizpretel@yahoo.com

Recibido: 18/02/14; aceptado: 05/07/14

El citomegalovirus (CMV) es un virus de ADN causante de enfermedad congénita o perinatal de gran impacto en el feto y en el recién nacido (1). La infección por citomegalovirus es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia que oscila entre el 0,3 y el 2,4 % en recién nacidos (2).

Contribución de los autores:

Nelson Muñoz y Hugo Vizcaíno: diagnóstico y manejo del paciente, redacción de la historia clínica, discusión y revisión del documento final

Hernando Pinzón y Carlos Moneriz: redacción de la historia clínica y del manuscrito

Los recién nacidos, los lactantes, los prematuros y los hijos de madres infectadas son los más expuestos. En la forma congénita, la vía de infección es vertical, como consecuencia de una infección primaria o de una reinfección. La forma adquirida se transmite principalmente por leche materna que contenga linfocitos infectados, cuando se reactiva una infección en la madre y, con menor frecuencia, por secreciones durante el parto; también puede transmitirse por contacto con la orina de pacientes infectados o por transfusión de hemoderivados contaminados. La leche materna es la principal fuente de infección, dada la alta proporción de madres positivas para citomegalovirus que expulsan el virus en la leche (3).

La gran mayoría de las infecciones congénitas por citomegalovirus se producen tras una infección primaria de la madre durante el embarazo, lo que ocurre en 1 a 4 % de las mujeres gestantes seronegativas, caso en el cual 40 % de los fetos se infecta y 10 % presenta síntomas al nacer; de estos últimos, el 4 % fallece y alrededor del 50 % presenta secuelas permanentes (4,5).

En 80 a 90 % de los casos, la infección congénita es asintomática en el momento del nacimiento; en los primeros dos años de vida estos niños pueden presentar convulsiones y otras alteraciones neurológicas del desarrollo (6,7). Los niños con síntomas al nacer presentan enfermedad grave (7). El espectro clínico puede incluir retardo psicomotor, retardo del crecimiento intrauterino, microcefalia, calcificaciones periventriculares, hidrocefalia, retinitis, hipoacusia neurosensorial, neumonitis, hepatitis y colitis (1,3).

En los niños que nacen a término, la mayoría de las infecciones adquiridas son asintomáticas, dada la transmisión pasiva de anticuerpos maternos; no es así en los prematuros, en quienes la transferencia pasiva de anticuerpos se torna significativa después de la semana 28 (3,5,8), lo cual explica que en ellos haya un mayor compromiso sistémico y más secuelas, sobre todo si la infección ocurre en el primer trimestre (9,10). En el último trimestre se presenta la mayor incidencia de la infección, por lo que la gran mayoría de los niños tiene seroconversión por contacto con el virus antes de los tres años.

Entre las manifestaciones clínicas en los recién nacidos sintomáticos, son notorias y poco frecuentes las producidas por la trombocitopenia, sobre todo el sangrado del sistema nervioso central. En el 50 % de estos pacientes hay compromiso de este tejido,

y los principales hallazgos en la tomografía axial son calcificaciones, ventriculomegalia, anormalidades de la sustancia blanca, migración neuronal y encefalopatía destructiva, en tanto que en la resonancia magnética se encuentran, además, anormalidades del giro y desmielinización (5,11).

El caso que se presenta constituye una alerta frente al sangrado del sistema nervioso central como un nuevo signo que permite sospechar la infección por citomegalovirus. Los mecanismos mediante los cuales se genera el sangrado todavía no están claros, aunque este podría deberse a un freno medular producido por el virus en los precursores eritroides o megacariocíticos. Algunos investigadores consideran que por su naturaleza neurotrópica el virus causa daño directo de las neuronas y las células endoteliales, produciendo una vasculitis que afecta los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central (12). Como se ha dicho, la infección por citomegalovirus con sangrado del sistema nervioso central es poco frecuente; solo se han reportado algunos casos clínicos en fetos y nunca en infecciones adquiridas (6,12-15).

De las pruebas diagnósticas, la técnica ELISA de última generación, basada en el uso de tecnología recombinante, es más sensible y específica que las anteriores, e incluso muestra mayor sensibilidad que la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que la convierte en una opción rápida, económica y menos engorrosa para el diagnóstico de infecciones congénitas o adquiridas en la infancia (16).

En la actualidad se vienen haciendo esfuerzos para diagnosticar la infección por citomegalovirus desde la semana 20 de gestación. El examen serológico de cuantificación de la IgM carece de especificidad, por lo que se debe acudir a la prueba de avidéz. Por ello, la prueba estándar debería ser la serología mensual para vigilar la seroconversión de la IgG (17,18). La detección de anticuerpos IgG de tipo anticitomegalovirus en los primeros 9 a 12 meses de edad, refleja habitualmente la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos (3).

La detección del ADN de citomegalovirus mediante amplificación por PCR ha demostrado ser sensible para la identificación del virus en una variedad de muestras biológicas, como orina, saliva, suero, sangre, líquido cefalorraquídeo, material de biopsia, heces o lavado broncoalveolar. La detección de este virus en orina en las dos primeras semanas de vida permite diagnosticar la infección congénita, ya que este es el tiempo mínimo requerido para

detectar el virus tras su transmisión durante el parto mediante las secreciones cervicales maternas infectadas (3).

En este artículo se reporta el caso de un menor lactante con un cuadro clínico en el que predominaron las manifestaciones hemorrágicas leves en heces, piel, mucosas y sistema nervioso central. El paciente recibió ganciclovir intravenoso durante dos semanas y las plaquetas se recuperaron espontáneamente antes de iniciar el tratamiento antiviral, y se requirió transfusión de una unidad de glóbulos rojos. El sangrado del sistema nervioso central desapareció espontáneamente. Se descartó compromiso de otros órganos y no se presentaron efectos secundarios con el tratamiento farmacológico.

La información de este caso se obtuvo mediante una entrevista con la madre y la revisión y el análisis de la historia clínica, lo que se respaldó con la consulta de artículos científicos en Pubmed, Springer, Elsevier y Doyma. Se hizo una búsqueda abierta de artículos publicados a partir del año 2000 que tuvieran información sobre infecciones por citomegalovirus en pacientes pediátricos, con énfasis en los métodos diagnósticos, la presentación clínica y el tratamiento. La revisión de la historia clínica contó con la autorización del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja y se observaron los principios de ética médica contemplados en la Ley 23 de 1981; se obtuvo el consentimiento de la madre de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 y la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social.

Presentación del caso clínico

Se trata de un niño de 45 días de edad que fue llevado a consulta de urgencias por presentar petequias generalizadas y deposiciones sanguinolentas.

Fue producto del primer embarazo de la madre, quien acudió a los controles pero no aportó certificación de los exámenes de laboratorio practicados durante la gestación, aunque afirmó que los resultados de las pruebas serológicas de toxoplasma, hepatitis B, sífilis y HIV no habían demostrado alteraciones; refirió haberse aplicado la vacuna antitetánica, sin especificar las dosis; negó haber padecido episodios febriles con adenopatías o mialgias durante la gestación. La vía final del parto fue la cesárea debido a distocia feto-pélvica. El recién nacido tuvo peso y talla adecuados y adaptación neonatal normal, no presentó ningún estigma de infección clínica aparente, recibió lactancia materna y leche

de fórmula, y tenía el esquema de inmunizaciones requerido para su edad. El niño procedía de un barrio con déficit de infraestructura de servicios públicos y saneamiento básico ambiental, en Cartagena de Indias, Colombia.

El niño fue llevado a urgencias con petequias en piel, encías y nariz, de tres días de evolución, a las que se sumaron dos deposiciones sanguinolentas de consistencia blanda en el último día. En el examen físico de ingreso, se encontró estabilidad hemodinámica, palidez mucocutánea generalizada, normocefalia, fontanela anterior normotensa, examen de otorrinolaringología normal, ruidos cardíacos taquicárdicos, frecuencia cardíaca de 180 por minuto, frecuencia respiratoria de 25 por minuto, peso de 5,5 kg, talla de 36,5 cm, abdomen sin masas ni visceromegalias, sistema nervioso central activo, reactivo y normotónico, y reflejos primarios normales.

En el hemograma se reportó anemia moderada al ingreso y, posteriormente, grave (según clasificación de la Organización Mundial de la Salud), normocítica y normocrómica no regenerativa, así como trombocitopenia microtrombocítica moderada y adquirida por trombopoyesis inefectiva (cuadro 1). Los tiempos de coagulación estaban dentro de lo normal, los niveles de transaminasas, levemente alterados, y había una elevación importante de la deshidrogenasa láctica (LDH) sérica.

Se registró una impresión diagnóstica de trastorno hemorrágico de etiología por determinar y sospecha de infección perinatal, por lo que se ordenaron exámenes serológicos para infecciones TORCH (*Toxoplasmosis, Other (hepatitis B), Rubella (German measles), Cytomegalovirus, Herpes simplex virus*) (cuadro 2).

La determinación de anticuerpos IgG e IgM resultó positiva para citomegalovirus. No se presentaron alteraciones de los electrolitos séricos ni de las pruebas de función renal. La anemia requirió la transfusión de 55 ml de glóbulos rojos empacados. En la tomografía computadorizada (TC) simple y contrastada de cráneo, se observaron hemorragias pequeñas (figura 1), hallazgo que se confirmó por resonancia magnética (RM), en la cual también se observó sangrado subagudo en el mismo lugar (figura 2).

Se logró confirmar el diagnóstico mediante PCR para citomegalovirus (cuadro 2) y, debido a los bajos niveles de plaquetas y el riesgo de sangrado, se inició el tratamiento con ganciclovir intravenoso

Cuadro 1. Evolución por días del cuadro hemático del lactante con infección adquirida por citomegalovirus

Parámetros sanguíneos	Día 1	Día 2	Día 5	Día 11	Día 22	Valores normales
Eritrocitos	2,96*	2,39*	4,2	3,7	4,1	4,1-5,1 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	8,1*	6,4*	11,7	10,3	10,7	11,2-16,5 g/dl
Hematocrito	24,6*	19,5*	36	29,9	32,3	35-49 %
VCM	83	82	-	80	78	80-100 um ³
ADE	13	-	-	13,7	14,4	11-16 %
Plaquetas	39*	57*	87*	359	339	150-450 x 10 ⁶ /mm ³
IDP	8,2*	4,5*	10,6	12,6	11,3	10-18 um ³
PTC	0,02*	0,04*	0,08*	0,29	2,8	0,1-0,5
Leucocitos	12,8*	7,2	14,5*	7	7,3	4,0-12 x 10 ³ /mm ³
Neutrófilos	16	26	10	33	27	40-60 %
Linfocitos	81	73	90*	67	73	20-40 %
Monocitos	0,9	-	-	-	-	2-10 %
Reticulocitos	-	0,30 %	-	-	-	0,5-1,5 %
ESP	Macrocitosis	-	-	Microcitosis	-	-
TP	14,4	-	-	14,5	-	12-16 seg
TPT	31,4	-	-	45,8	-	42-54 seg

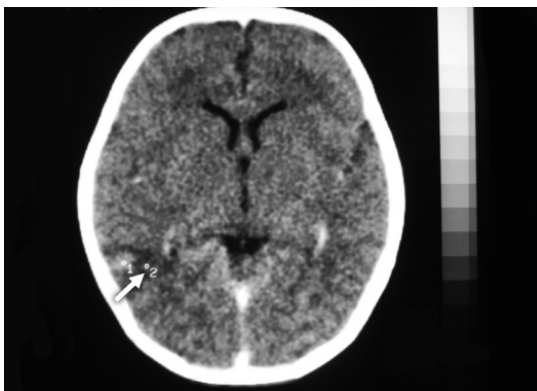
*valores alterados

VCM: volumen corpuscular medio; ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; IDP: índice de distribución plaquetaria; PTC: plaquetocrito; ESP: extendido de sangre periférica; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina parcial

Cuadro 2. Perfil de infecciones TORCH en el lactante menor

Infectología	Día 2	Día 5	Día 12	Valores normales
Toxoplasma, IgG	1	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
Toxoplasma, IgM	1,1	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
Rubéola, IgG	14*	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
Rubéola, IgM	6	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
CMV, IgG	22,9*	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
CMV, IgM	18,2*	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
Herpes 2, IgG	1	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
Herpes 2, IgM	3,6	-	-	9-11, dudoso; >11, positivo
VDRL	-	NR	-	-
PCR CMV	-	-	479.979*	Positivo >10.000 copias

*valores alterados

IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; VDRL: *Venereal disease research laboratory*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; CMV: citomegalovirus**Figura 1.** Tomografía computarizada simple y contrastada del lactante con infección por citomegalovirus. La flecha señala los cambios de densidad en el tejido cerebral, indicativos de lesiones por sangrado parenquimatoso de predominio derecho.

en dosis de 5 mg/kg durante 15 días, con una evolución favorable del cuadro clínico evidenciada por el aumento del número de plaquetas, el buen estado general del paciente y la ausencia de complicaciones durante el tratamiento. La enteritis se manejó y se resolvió satisfactoriamente.

Se practicaron exámenes de laboratorio hasta el día 22 de la estancia hospitalaria. El tratamiento con ganciclovir intravenoso se administró de forma irregular por dificultades de suministro, lo cual prolongó la estancia hospitalaria a 40 días. El paciente recibió manejo integral por parte de los profesionales de los departamentos de infectología, oftalmología y neurocirugía, sin que se presentaran más lesiones en los órganos bajo observación, y se le dio salida para continuar el seguimiento en consulta externa.

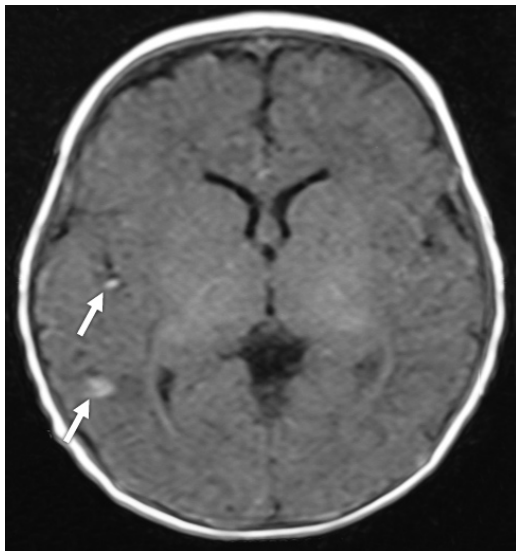


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro del lactante con infección por citomegalovirus. Las flechas señalan las lesiones en la región tétoro-occipital derecha. Se observan imágenes hiperintensas y focos hemorrágicos subagudos.

Discusión

El diagnóstico de infección por citomegalovirus en el recién nacido, debe cumplir, al menos, con uno de los siguientes criterios (3):

- seroconversión de IgM para citomegalovirus más un cultivo o PCR positiva en orina a partir de las dos semanas de vida (para descartar falsos positivos de la prueba de IgM);
- cultivo o PCR negativos para citomegalovirus en orina o sangre en las dos primeras semanas de vida, pero posteriormente positivos, y
- cultivo o PCR positivos para citomegalovirus a partir de las dos semanas de vida y PCR negativa en sangre seca o pruebas metabólicas.

El paciente de este caso cumplía con el primer criterio y, ante la ausencia de otros signos clínicos congénitos como calcificaciones, coriorretinitis y microcefalia, el diagnóstico más probable correspondía al de infección por citomegalovirus.

La infección sintomática por citomegalovirus en el recién nacido se manifiesta de forma típica con hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica. La neumonitis y la enteritis son menos frecuentes, pero muy características (3).

El presente caso llama la atención por su carácter agudo, lo cual fue un factor esencial para sospechar que se trataba de esta infección. Aunque la historia clínica no aportaba mayores antecedentes

infecciosos, la anemia y la trombocitopenia eran dos factores de alarma muy sugestivos de esta enfermedad, por lo que en 48 horas ya se tenían los resultados de las pruebas de serología de inmunoglobulina G y M, los cuales fueron positivos. El diagnóstico se confirmó posteriormente mediante amplificación del ADN por PCR. Además, la infección por citomegalovirus puede cursar con retinitis, sordera y ausencia de calcificaciones cerebrales, por lo que las probabilidades de que este fuera un caso de infección adquirida eran muy altas.

La mayoría de las infecciones adquiridas suelen ser de resolución espontánea y no es común encontrar compromiso de oídos o de ojos, puesto que, generalmente, los niños tienen anticuerpos maternos o se trata de la reactivación de infecciones del niño, por lo que ya cuentan con anticuerpos protectores.

El sangrado del sistema nervioso central debido a la trombocitopenia motivó el uso de ganciclovir. Sin embargo, la información obtenida aportó pocos datos que respaldaran su uso en estas condiciones. El sangrado del sistema nervioso central y la anemia son dos complicaciones frecuentes en fetos infectados (15), lo que no ocurre en los casos adquiridos, en los que la anemia sí es común, mas no así el sangrado del sistema nervioso central.

Este reporte de caso tiene una gran importancia, ya que el sangrado cerebral es muy infrecuente en las infecciones por citomegalovirus. Este signo puede resultar en mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes, por lo que tenerlo en cuenta permite un diagnóstico precoz.

El hallazgo de la hemorragia cerebral fue fortuito, ya que neurológicamente no se encontró ningún déficit y el empleo de neuroimágenes se orientó hacia la búsqueda de calcificaciones o dilataciones ventriculares, ausentes en este caso. Este tipo de alteraciones son más comunes en los casos de infección congénita, pero en este paciente no se pudieron tomar muestras antes de las dos semanas de vida, lo que impidió descartar completamente la infección congénita.

En la mayoría de los casos, la infección adquirida por citomegalovirus en el recién nacido suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento antiviral. Además, no parece aumentar el riesgo de sordera a largo plazo, cuya prevención es el principal objetivo del tratamiento antiviral en la infección congénita. Por lo tanto, en los recién nacidos no está indicado el tratamiento sistemático de la enfermedad adquirida (3).

Igualmente, llama la atención el hecho de que antes de iniciar el tratamiento con ganciclovir, aproximadamente a los ocho días del ingreso del paciente al hospital, el conteo de plaquetas se normalizó rápidamente, por lo que tampoco se requirió la transfusión de unidades de plaquetas y, así, las posibilidades de un nuevo sangrado cerebral desaparecieron. Por ello, el tratamiento con ganciclovir después de este hecho es controversial.

El tratamiento antiviral debe reservarse para los casos más graves de síndrome séptico, así como para los pacientes con neumonitis que requieren oxígeno, hepatitis colestásica con aumento moderado (más de tres veces los valores normales) o progresivo de transaminasas, enterocolitis hemorrágica, diarrea grave rebelde o meningoencefalitis. Estos cuadros son mucho más frecuentes en prematuros que en el recién nacido a término (3).

En 50 a 75 % de los niños con infección congénita por citomegalovirus se detectan anomalías en las neuroimágenes, entre ellas, atrofia, dilatación ventricular y calcificación periventricular, así como quistes subependimales en útero. Después del parto, se han descrito imágenes en 'anillo', con áreas de radiolucidez periventricular que preceden el desarrollo de la calcificación subependimaria, y, posteriormente, cicatrización glial y calcificación distrófica. El aumento de la 'ecogenicidad' de las arterias centrales antero-laterales se ha descrito en la ecografía craneal en la infección congénita, aunque esta característica no es específica de esta forma. Las calcificaciones detectadas por imágenes en el período neonatal son la anomalía más frecuente, y se ha demostrado que se relacionan con un resultado adverso del desarrollo neurológico (19).

Ante la imposibilidad de hacer un diagnóstico de exclusión de la infección congénita, la forma adquirida debe considerarse como muy probable si los síntomas se inician tres o cuatro semanas después del nacimiento, si no hay microcefalia, ni calcificaciones cerebrales, ni coriorretinitis y si se identifica una fuente de transmisión posnatal del virus, fundamentalmente, leche materna positiva para citomegalovirus (19).

En los pacientes con encefalopatía estática, la presencia de un patrón de lesiones multifocales predominantemente parietal, que comprenda la materia blanca profunda, con anomalías en el giro o sin ellas, es un factor que indica infección congénita por citomegalovirus. Cuando existen alteraciones en el giro, la leucoencefalopatía también

puede ser difusa. Las anomalías en la parte anterior del lóbulo temporal incrementan la probabilidad de infección por citomegalovirus (5).

Conclusiones

La causada por citomegalovirus es la infección congénita más frecuente en el mundo, y es una causa conocida de morbilidad y mortalidad perinatal. La diferenciación entre infección intrauterina (congénita) y perinatal (adquirida) es difícil en las etapas más avanzadas de la lactancia, a menos que haya manifestaciones clínicas concordantes con la infección congénita por citomegalovirus, como la coriorretinitis o las calcificaciones intracraneanas. Las manifestaciones hemorrágicas intracraneanas presentes en este caso, son muy raras en la infección adquirida. Por lo tanto, este caso nos alerta sobre la importancia de tener en cuenta el sangrado del sistema nervioso central como otro signo de una posible infección por citomegalovirus. Se sugiere, entonces, considerar esta infección, tanto en su forma adquirida como congénita, entre las diferentes causas etiológicas de enfermedades cerebrovasculares en niños, con el fin de evitar complicaciones y secuelas en los casos graves.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja por facilitar el acceso a la información.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen conflicto de intereses con respecto a esta investigación.

Financiación

Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Cartagena, plan de fortalecimiento y sostenibilidad del Grupo de Bioquímica y Enfermedad.

Referencias

1. **Leung AK, Sauve RS, Davies HD.** Congenital cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc.* 2003;95:213-8.
2. **Dollard SC, Grosse SD, Ross DS.** New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355-63. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.544>
3. **Alarcón-Allen A, Baquero-Artigao F.** Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:52.e1-52.e13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.05.024>
4. **Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L.** Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71:109-13.

5. **Baquero-Artigao F.** Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:535-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.029>
6. **Ornoy A, Diav-Citrin O.** Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006;21:399-409. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.02.002>
7. **Espinosa MA, Contreras MO.** A case of congenital cytomegalovirus infection in San Ignacio Hospital, Bogotá. *Univ Méd Bogotá (Colombia)*. 2010;51:330-8.
8. **Stehel EK, Sánchez PJ.** Cytomegalovirus infection in the fetus and neonate. *NeoReviews*. 2005;6:e38-45. <http://dx.doi.org/10.1542/neo.6-1-e38>
9. **Haginoya K, Ohura T, Kon K, Yagi T, Sawaishi Y, Ishii KK, et al.** Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: Retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev*. 2002;24:710-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(02\)00088-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(02)00088-8)
10. **Romanelli RM, Magny JF, Jacquemard F.** Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:38-43. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702008000100009>
11. **van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AAM, Loeber JG, Weel JF.** Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: Use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology*. 2004;230:529-36. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2302021459>
12. **Suksumek N, Scott JN, Chadha R, Yusuf K.** Intraventricular hemorrhage and multiple intracranial cysts associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2466-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00842-13>
13. **Ortiz JU, Ostermayer E, Fischer T, Kuschel B, Rudelius M, Schneider KT.** Severe fetal cytomegalovirus infection associated with cerebellar hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:402-6. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1021>
14. **Moinuddin A, McKinstry RC, Martin KA, Neil JJ.** Intracranial hemorrhage progressing to porencephaly as a result of congenitally acquired cytomegalovirus infection—an illustrative report. *Prenat Diagn*. 2003;23:797-800. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.688>
15. **Tongsong T, Sukpan K, Wanapirak C, Phadungkiatwatna P.** Fetal cytomegalovirus infection associated with cerebral hemorrhage, hydrops fetalis, and echogenic bowel: Case report. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23:169-72. <http://dx.doi.org/10.1159/000116737>
16. **Gandhoke I, Aggarwal R, Hussain SA, Pasha ST, Sethi P, Thakur S, et al.** Congenital CMV infection; diagnosis in symptomatic infants. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27:222-5. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.53204>
17. **Adler SP.** Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:1-9. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/942937>
18. **Adler SP, Nigro G, Pereira L.** Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:e15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.030>
19. **Blaser B, Jay V, Becker LE, Ford-Jones EL.** Neonatal brain infection. In: Rutherford MA, editor. *MRI of the neonatal brain*. London, UK; Rutherford Associates: 2013.