

Infecção congénita por citomegalovírus: Importante causa de surdez neurossensorial adquirida

Congenital cytomegalovirus infection: A leading cause of sensorineural hearing loss

Marco Menezes Peres • Leonel Barbosa • Sofia Decq Motta • Ivo Moura • Ana Guimarães • Filipe Freire

RESUMO

Introdução: A infecção congénita por citomegalovírus (CMV) é a causa mais frequente de infecção viral congénita, sendo igualmente causa major de surdez neurossensorial adquirida.

Material e métodos: Analisaram-se retrospectivamente os doentes diagnosticados com infecção congénita por CMV, de 2010 a 2014, num único centro hospitalar.

Resultados: Durante o período do estudo, foram registados 15 396 nascimentos no referido centro hospitalar, identificando-se 15 crianças (0,1%) com critério de diagnóstico para infecção congénita por CMV. Identificou-se 53% de recém-nascidos (RN) do sexo masculino, com tempo médio de gestação de 34 semanas ($\pm 5,1$), 20% de RN prematuros, e 26% de RN com muito baixo peso ($\leq 1500g$). Foi registada infecção primária por CMV em 75% dos casos, 26% dos RN eram co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) tipo 1. Neste coorte, 26,7% dos RN apresentava algum grau de surdez ao nascimento, desenvolvendo-se surdez tardia em 13 %.

Conclusões: O diagnóstico preciso da infecção congénita por CMV no recém-nascido só pode ser feito nas primeiras três semanas de vida. Para além disso, a inexistência de um programa implementado de rastreio para a infecção por CMV durante a gravidez e período neonatal, bem como a falta de critérios específicos para o diagnóstico de infecção congénita a CMV sintomática, tornam difícil a estimativa da prevalência real da mesma, bem como da surdez consequente.

Palavras-chave: citomegalovírus; infecção congénita; surdez neurossensorial.

ABSTRACT

Introduction: Cytomegalovirus is the most common cause of congenital viral infection, being also a leading nonhereditary cause of sensorineural hearing loss.

Material and methods: From 2010 to 2014, patients with congenital cytomegalovirus infection were retrospectively analysed, in a single hospital centre.

Results: During the study period, 15 396 births were identified in our centre with 15 children (0,1%) meeting the inclusion criterion for the diagnosis of congenital CMV infection. From the baseline characteristics of the population we observed 53% male new borns (NB), with a mean gestational period of 34 ± 5.1 weeks, 20% of premature births and 26% of NB with a very-low birth weight ($\leq 1500g$). A primary CMV infection was found in 75% of patients and 26% were co-infected with HIV type 1 virus. In this cohort, 26.7% of NB presented with a certain degree of hearing loss, with 13% of NB developing late hearing loss.

Conclusions: Congenital CMV infection can only be reliably diagnosed in the first three weeks of life. Furthermore, the deficiency of new-born CMV screening programs, and lack of standard definition for symptomatic infection during pregnancy and the neonatal period, the rigorous prevalence of congenital CMV infection and burden of CMV related SNHL are challenging to estimate.

Keywords: cytomegalovirus; congenital infection; sensorineural hearing loss.

INTRODUÇÃO:

O citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA de dupla cadeia, membro da família Herpesviridae, e o maior vírus desta família, infectando uma grande percentagem de humanos a nível mundial. O CMV tem como único reservatório a espécie humana, apresentando uma elevada especificidade de espécie. A sua transmissão pode ocorrer antes, durante ou após o nascimento. A apresentação clínica da doença é extremamente variável, desde infecção assintomática na maioria dos doentes, a síndrome de mononucleose infecciosa em indivíduos saudáveis, podendo causar síndromes graves e potencialmente fatais em doentes imunocomprometidos⁽¹⁾.

A infecção congénita por CMV é a causa mais frequente de infecção viral congénita⁽²⁾, afectando 0,2% a 2,5% de

Marco Menezes Peres

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Leonel Barbosa

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Sofia Decq Motta

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Ivo Moura

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Ana Guimarães

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Filipe Freire

Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Artigo recebido a 21 de Setembro de 2016. Aceite para publicação a 15 de Março de 2017.

todos os nascimentos à escala global⁽³⁾. A prevalência da infecção congénita por CMV nos países industrializados é de 0,64% a 0,70%^(4,5). Nos países subdesenvolvidos, a incidência atinge valores superiores, afectando 1 a 5% de todos os recém-nascidos (RN)⁽⁴⁾. Na maioria dos países europeus, encontra-se uma seroprevalência materna de CMV entre 40% a 60%, relacionando-se com esta a prevalência da infecção congénita por CMV⁽⁶⁾. A transmissão do CMV é inter-humana, e ocorre por contacto directo com fluídos corporais infectados, sendo as crianças, entre os 1 e 2 anos de idade, as fontes de infecção mais importantes⁽⁴⁾. Há um maior risco de transmissão vertical quando a infecção materna é primária e com o aumento da idade gestacional⁽⁷⁾. No entanto, o risco de infecção congénita sintomática é superior quando a transmissão ocorre no primeiro trimestre da gravidez⁽⁸⁾.

Actualmente, a infecção congénita por CMV é considerada a principal causa de surdez neurossensorial adquirida, e uma causa importante de malformações congénitas, paralisia cerebral, retinite e atraso psicomotor, sendo ainda hoje um desafiante problema de saúde pública⁽⁹⁾.

A infecção congénita por CMV pode ser classificada em sintomática ou assintomática ao nascimento, destacando-se o valor prognóstico desta classificação, dado que os indivíduos sintomáticos apresentam maior risco de desenvolvimento de sequelas neuro-comportamentais, identificadas em aproximadamente de 50% destes doentes. Apenas cerca de 10% a 15% das crianças com infecção congénita por CMV apresentam achados clínicos distintivos de doença sintomática⁽¹⁰⁾. A doença sintomática não tem critérios de definição estabelecidos, apresentando um largo espectro de manifestações clínicas, cujas mais frequentemente observadas são: petéquias, icterícia, hepatoesplenomegália, microcefalia, letargia, coriorretinite e/ou atrofia ótica^(5,10). Cerca de um terço dos doentes são prematuros. Os achados imagiológicos mais comuns nos doentes sintomáticos são calcificações intracranianas⁽¹⁰⁾.

A surdez neurossensorial é a sequela mais frequente da infecção congénita por CMV, correspondendo a cerca de 2% a 18% dos casos de surdez infantil, afectando cerca de 50% dos doentes com infecção sintomática e entre 10% a 15% dos doentes assintomáticos^(4,6,11). A incidência global de surdez neurossensorial nos doentes com infecção congénita por CMV é de 12,6%⁽⁴⁾. A surdez conseqüente da infecção congénita ao CMV é de carácter exclusivamente neurossensorial, associada a possível lesão de estruturas endolinfáticas e da stria vascularis, com conseqüente desequilíbrio iónico e degeneração de estruturas sensoriais⁽¹²⁾. Pode ter um início tardio, em cerca de 50% dos casos. A maioria dos autores sugere um follow-up de 6 anos. A surdez pode apresentar ainda características progressivas ou flutuantes. O papel da latência e reativação viral, com

resposta inflamatória local, é apontado para explicar as referidas características da surdez^(4,12).

MATERIAL E MÉTODOS:

Este estudo retrospectivo foi conduzido no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Foram analisados os doentes do referido centro hospitalar que cumpriram os critérios de diagnóstico de infecção congénita por CMV, de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2014, tendo uma duração mínima de follow-up de 6 meses, com pelo menos três avaliações audiológicas.

O critério de diagnóstico de infecção congénita por CMV utilizado, em todas as crianças, foi a positividade da reacção de polimerase em cadeia (PCR) do DNA viral do citomegalovírus, efectuada nas três primeiras semanas de vida⁽⁴⁾. Com base na primeira avaliação médica das crianças que cumpriram o diagnóstico de infecção congénita ao CMV, identificaram-se os potenciais sinais de infecção congénita sintomática. Para a definição de doença sintomática utilizou-se como critério a presença de um ou mais dos seguintes achados clínicos: petéquias, icterícia, hepatoesplenomegália, trombocitopenia, coriorretinite e/ou atrofia ótica, microcefalia, atraso no crescimento intra-uterino, púrpura, convulsões e calcificações intracranianas^(5,10). Registaram-se igualmente outros factores de risco de surdez, de acordo com o Grupo de Rastreio e Intervenção da Surdez Infantil, sendo estes: história familiar de deficiência auditiva congénita; outra infecção congénita (sífilis, toxoplasmose, rubéola e herpes vírus); anomalias crânio-faciais; peso ao nascimento inferior a 1500g; hiperbilirrubinemia (níveis séricos indicativos de exsanguíneo-transfusão); medicação ototóxica por mais de 5 dias (aminoglicosídeos ou outros, associados ou não aos diuréticos de ansa); meningite bacteriana; índice de Apgar de 0-4 no 1º minuto ou 0-6 no 5º minuto); ventilação mecânica por período igual ou superior a 5 dias; sinais ou síndromes associados à surdez de condução ou neurossensorial^(11,13,14).

A avaliação audiológica inicial das crianças diagnosticadas com infecção congénita por CMV foi feita por profissionais treinados de audiologia, e utilizou como métodos as otoemissões acústicas (OEA) e os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral (PEATC). No seguimento das crianças, referenciadas para consulta de surdez infantil, algumas avaliaram posteriormente a audição com audiogramas tonais comportamentais.

Para categorizar a perda auditiva foram utilizadas as recomendações do Bureau for Audiophonology (BIAP)^(11,14) (Tabela 1). A perda auditiva progressiva definiu-se como uma deterioração de 10 decibel (dB) ou mais, em avaliações sucessivas. A melhoria da perda auditiva definiu-se como uma subida de 10 dB ou mais, em avaliações sucessivas. Uma perda auditiva fluctuante definiu-se como uma alternância entre perda progressiva e melhoria da perda auditiva. A surdez

TABELA 1

Classificação da surdez

Classificação	Limiar
Audição normal	0-20 dB HL
Surdez Ligeira	21-40 dB HL
Surdez Moderada	41-70 dB HL
Surdez Severa	71-90 dB HL
Surdez Muito Severa	91-119 dB HL
Surdez Profunda	Mais de 120 dB HL

Em indivíduos com surdez neurossensorial bilateral, utilizam-se os resultados do melhor ouvido.

tardia foi definida como uma perda auditiva registrada numa avaliação audiológica de follow-up posterior a uma avaliação inicial normal^(4,11).

Os dados recolhidos foram analisados com o software SPSS 21.0 statistical package. Utilizaram-se os testes t-student e t-student independente para a análise estatística de variáveis contínuas. O teste X2 foi utilizado para a análise de variáveis discretas. Utilizou-se regressão logística binominal para determinar factores preditivos da perda auditiva. Um valor p inferior a 0,05 foi utilizado para referir significado estatístico.

RESULTADOS:

Durante o período do estudo de 5 anos, foram registados 15 396 nascimentos na maternidade do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca.

Identificaram-se, neste total, 15 (0,1%) crianças que cumpriram o critério de diagnóstico de infecção congénita por citomegalovírus. Dentro das características basais da amostra, identificou-se 53% de recém-nascidos (RN) do sexo masculino, 47% de RN do sexo feminino; tempo médio de gestação de 34 (\pm 5,1) semanas; 80% RN de termo e 20% RN prematuros; peso médio à nascença de 2045,7 (\pm 915,7) gramas e 26% de RN com muito baixo peso à nascença (\leq 1500g).

Em 75% dos RN, a infecção congénita ao citomegalovírus resultou de uma infecção primária durante a gravidez, sendo nos restantes 25% resultado de uma infecção materna não primária. Em 26% dos doentes detectou-se uma co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) do tipo 1.

Na avaliação audiológica do total de crianças seleccionadas para o presente estudo, 26,7% apresentava algum grau de surdez ao nascimento. Em 13,3% dos restantes RN desenvolveu-se tardiamente surdez nas avaliações médicas subsequentes, com um tempo médio de desenvolvimento de surdez após o nascimento, neste grupo, de 1,5 (\pm 0,71) anos. Do total de 15 RN, 40% desenvolveu algum grau de surdez neurossensorial. No grupo que desenvolveu surdez, esta foi bilateral em 83% e de desenvolvimento tardio em 33,3%, com uma média de tempo para o desenvolvimento da mesma de 0,5 (\pm 0,87) anos. As características dos limiares de audição estão registadas na Tabela 2.

TABELA 2

Características dos limiares auditivos do grupo de doentes com surdez

Classificação	Ao nascimento (26,7%)	Início tardio (13,3%)
Surdez ligeira	20%	13,3%
Surdez Moderada	6,7 %	0
Surdez Severa	0	0
Surdez Muito Severa	0	0
Surdez Profunda	0	0

Dos 15 RN estudados, 6 (40%) apresentaram ao nascimento parâmetros clínicos compatíveis com infecção congénita por CMV sintomática. Os parâmetros clínicos mais frequentes no grupo de doentes sintomáticos foram o atraso no crescimento intra-uterino (50%) e hepatoesplenomegália (33,3%). Em 3 (50%) dos doentes sintomáticos, identificaram-se na ecografia cerebral quistos subaracnoideus. Verificou-se o desenvolvimento de algum grau surdez em 50% dos doentes neste grupo sintomático.

No grupo de doentes com surdez, verificou-se que uma criança com doença sintomática teve uma progressão dos limiares de surdez, de ligeira a moderada, durante um período de dois anos.

Os doentes com infecção sintomática apresentaram uma taxa de surdez superior aos doentes com infecção assintomática, no entanto sem significado estatístico (50% vs 33%, $p=0,62$).

No grupo de doentes com infecção congénita por CMV sintomática, verificou-se que 3 (50%) dos doentes eram prematuros, correspondendo ao total de doentes prematuros da amostra em estudo.

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre infecção por CMV sintomática e prematuridade; o mesmo não se verificou para o muito baixo peso ao nascer.

TABELA 3

Grupo de doentes com infecção congénita por CMV sintomática ou não sintomática

	Infecção sintomática n= 6 (40%)	Infecção assintomática n= 9 (60%)	Valor p
Surdez	3 (50%)	3 (33,3%)	0,62
Prematuridade	3 (50%)	0	0,044
Peso ao nascimento inferior a 1500g	3 (50%)	1 (11,1 %)	0,23

Não se verificou associação com significado estatístico entre infecção primária ao CMV e surdez ou doença sintomática.

TABELA 4

Factores de risco de surdez neonatais na amostra populacional em estudo

Factores de Risco	Audição normal n=9 (60%)	Surdez n=6 (40%)
História Familiar de Surdez	33,3%	17,8%
Infecção congénita (sífilis, toxoplasmose, rubéola e herpes vírus)	0	0
Anomalias crânio-faciais	11,1%	17,8%
Peso ao nascimento inferior a 1500g	22,2%	33,3%
Hiperbilirrubinémia	22,2%	17,8%
Medicação ototóxica	11,1%	17,8%
Sépsis neonatal	11,1%	33,3%
Meningite bacteriana	0	0
Apgar 0-4 no 1º m ou 0-6 no 5º m	11,1%	0
Co-infecção HIV	22,2%	33,3%
Ventilação mecânica superior a 5 dias	11,1%	33,3%
Uso O2	22,2%	33,3%
Insuficiência Respiratória	11,1%	17,8%
Ducto arterial Patente	11,1%	17,8%
Displasia Broncopulmonar	11,1%	17,8%
Hemorragia intra-craniana	11,1%	0
Anemia	44,4%	17,8%
Outros		
Gravidez não vigiada	33,3%	0
Parto Eutócico	88,9%	83,3%
Sintomática	33,3%	50%
Não sintomática	66,7%	50%

A Tabela 4 resume a análise dos factores de risco neonatais para o desenvolvimento de surdez neurossensorial. No grupo de doentes que desenvolveram algum grau de surdez, os factores de risco mais frequentemente observados foram a co-infecção com o HIV, peso à nascença inferior a 1500g, sépsis neonatal, ventilação

mecânica superior a 5 dias e oxigenoterapia; apresentando 50% destes doentes parâmetros clínicos de doença sintomática. No grupo de doentes com audição normal, os factores de risco identificados como mais frequentes foram a história familiar de surdez e anemia multifactorial; neste grupo 33,3% apresentaram doença sintomática ao nascimento.

Entre todos os factores de risco neonatais e outras características basais da amostra, não foram identificados factores preditivos de perda auditiva.

DISCUSSÃO:

O presente estudo avalia uma amostra de doentes, seleccionados num período de 5 anos, que cumpriram os critérios de diagnóstico de infecção congénita por citomegalovírus, com o objectivo de caracterizar a associação entre infecção e surdez neurossensorial adquirida.

Neste estudo, registou-se uma prevalência de infecção congénita por CMV de 0,1%. A prevalência média da infecção congénita por CMV nos países industrializados é de 0,58%⁽⁴⁾. O reduzido número de casos diagnosticados no centro hospitalar do presente estudo pode dever-se à inexistência de um programa de rastreio neonatal implementado para o diagnóstico de infecção congénita por CMV; à grande maioria das crianças infectadas serem assintomáticas à nascença (85-90%), bem como à falta de critérios de definição padronizados para infecção congénita por CMV sintomática⁽¹⁰⁾. O diagnóstico de infecção congénita por CMV tem de ser feito nas três primeiras semanas de vida, para distinguir entre infecção congénita e pós-natal. Pela referida inexistência de um programa de rastreio, estima-se que um número considerável de casos de infecção assintomática ao nascimento não tenham sejam diagnosticados. Ao contrário das crianças com infecção sintomática, a maioria das crianças assintomáticas tem um desenvolvimento normal, apresentando 10% a 15% sequelas a longo prazo, sendo a surdez neurossensorial a mais frequente⁽¹⁵⁾.

A surdez neurossensorial é a principal sequela da infecção congénita por CMV, e este é a principal causa de surdez neurossensorial adquirida^(10,16).

A perda auditiva pode variar de ligeira a profunda, sendo unilateral ou bilateral⁽¹⁵⁾. A surdez pode estar presente no momento do nascimento ou ser de aparecimento tardio. Aproximadamente 33% a 50% da surdez associada à infecção congénita por CMV é de aparecimento tardio, com uma idade média de ocorrência entre os 33 e os 44 meses⁽¹⁶⁾. Assim, a maioria dos autores sugere o mínimo de uma avaliação audiológica anual até aos 6 anos de idade⁽⁴⁾. Na amostra do estudo, 33% da surdez observada foi de aparecimento tardio. Consequentemente, esta surdez não pode ser detectada pelo rastreio auditivo neonatal. Para além disso, a surdez pode ser progressiva. Observou-se, no presente estudo, a progressão dos limiares de surdez,

de ligeira ao nascimento, a moderada, ao longo de dois anos. Não existe configuração patognomónica da surdez causada pela infecção congénita por CMV. Esta é caracterizada pela sua natureza instável, com progressão e flutuação.

Classificar a infecção congénita por CMV em sintomática ou assintomática tem um importante valor prognóstico, uma vez que doentes sintomáticos têm risco aumentado de desenvolver sequelas neuro-comportamentais⁽¹⁰⁾. Apenas 10 a 15 % dos doentes têm infecção sintomática⁽¹⁶⁾. Aproximadamente 50% dos doentes com doença sintomática ao nascer desenvolve surdez neurossensorial, atraso mental e microcefalia⁽⁷⁾. Ao contrário das crianças com infecção sintomática, a maioria das crianças assintomáticas tem um desenvolvimento normal, apresentando no entanto 10% a 15% de sequelas a longo prazo, sendo a surdez neurossensorial a mais frequente⁽¹⁵⁾. A surdez em doentes assintomáticos bem como sua característica de aparecimento tardio em 50% dos casos torna-a extremamente difícil de avaliar em termos de impacto real na totalidade dos doentes com perda auditiva. Não foram ainda identificados factores preditivos de mau prognóstico nos doentes assintomáticos⁽¹⁰⁾.

No presente estudo, 40% dos doentes apresentava algum critério de infecção sintomática. Os doentes com infecção sintomática apresentaram uma taxa de surdez superior aos doentes com infecção assintomática, no entanto sem significado estatístico (50% vs 33%, p=0,62).

Não foram identificados factores preditivos de perda auditiva nos doentes da amostra em estudo.

CONCLUSÕES:

O diagnóstico preciso da infecção congénita por CMV no recém-nascido só pode ser feito nas primeiras três semanas de vida. Para além disso, o facto de a maioria das crianças com infecção congénita serem assintomáticas à nascença, a inexistência de um programa implementado de rastreio para a infecção por CMV durante a gravidez e período neonatal, bem como a falta de critérios específicos para o diagnóstico de infecção congénita a CMV sintomática, tornam difícil a estimativa da prevalência real da mesma, bem como da surdez consequente. É crucial o reconhecimento de factores de mau prognóstico, principalmente em crianças com infecção assintomática.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro

de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

1. Benoist G, Jacquemard F, Leruez-Ville M, Ville Y. Infection congénitale à Cytomégalovirus (CMV). *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2008 Mar;36(3):248–60.
2. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*. 1992 Mar 5;326(10):663–7.
3. Saigal S, Lunyk O, Larke R, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child*. 1982 Oct 1;136(10):896–901.
4. Goderis J, Leenheer ED, Smets K, Hoecke HV, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014 Oct 27;pediatrics.2014–1173.
5. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: A quantitative assessment. *J Clin Virol*. 2008 Feb;41(2):57–62.
6. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2009 Mar 5;14(9):26–32.
7. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Primary Versus Non-Primary Maternal Infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 15;52(2):e11–3.
8. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn*. 2013 Aug 1;33(8):751–8.
9. Morton CC, Nance WE. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2151–64.
10. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Dec;57 Suppl 4:S178–81.
11. Foulon I, Naessens A, Faron G, Foulon W, Jansen AC, Gordts F. Hearing thresholds in children with a congenital CMV infection: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 May;76(5):712–7.
12. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chierighin A, Guerra B, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 Oct 2;1:63.
13. Coutinho M, Monteiro L. Grisi - Grupo de Rastreio e Intervenção da Surdez Infantil. Grisi - An association for hearing screening [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 Apr 20]; Available from: <http://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/1183>
14. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):898–921.
15. Karltorp E, Hellström S, Lewensohn-Fuchs I, Carlsson-Hansén E, Carlsson P-I, Engman M-L. Congenital cytomegalovirus infection – a common cause of hearing loss of unknown aetiology. *Acta Paediatr*. 2012 Aug 1;101(8):e357–62.
16. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Dec;57 Suppl 4:S182–4.