

CASO CLÍNICO

CASE REPORT

1. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Hellín, Albacete, España
 - a. Ginecólogo Adjunto
 - b. Jefe de Servicio

Financiamiento: propio de los autores

Conflicto de interés: ninguno en el presente manuscrito

Recibido: 1 junio 2018

Aceptado: 3 octubre 2018

Publicado *online*: 20 febrero 2019

Trabajo presentado al Concurso de Temas Libres, XXII Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, Perú, agosto 2018.

Correspondencia:

- 📍 Avenida Eleazar Huerta N 39, 02008, Albacete, España
- ☎ 0034 6974538420
- ✉ elimonzon@hotmail.com

Citar como: Monzón Castillo EP, Tejada Martínez G, Oliva García AB. Citomegalovirus y gestación. Reporte de un caso en gestación gemelar. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(1):87-92 DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2157>

Citomegalovirus y gestación. Reporte de un caso en gestación gemelar

Cytomegalovirus infection in pregnancy. Case report in twin pregnancy

Eli Pedro Monzón Castillo^{1,a}, Gabriel Tejada Martínez^{1,b}, Ana Belen Oliva García^{1,a}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2157>

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of congenital infection in developed countries, affecting 0.3 to 0.6% of all live births in Europe. Primary CMV infection occurs in 1 to 4% of seronegative women during pregnancy and may be transmitted to the fetus in 40% of cases. Up to 10% of intrauterine CMV infections result in symptomatic congenital disease at birth. Half of these children and 13% of those born with asymptomatic infection will develop long-term sequelae, especially neurosensory hearing loss and mental retardation. Accurate diagnosis of primary maternal and fetal infection is now possible using the avidity index of anti-CMV IgG and virological testing to detect the virus in amniotic fluid. The gold standard for diagnosis of congenital CMV infection is the detection of the virus in urine within the first 2 weeks of life by rapid cell culture techniques (shell vial) or nucleic acid amplification of viral DNA (PCR). Currently, only educational and hygienic measures may prevent infection during pregnancy, until a CMV vaccine becomes available. Results of controlled clinical trials on antiviral drugs and immunoglobulins against CMV in infected pregnant women are expected.

Key words: Cytomegalovirus, Pregnancy, Congenital infection.

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados y aparece entre 0,3 y 0,6% de los recién nacidos en Europa. La primoinfección durante el embarazo ocurre en 1 a 4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infecta y 10% presenta síntomas al nacimiento. La mitad de estos niños y 13% de los que nacen asintomáticos desarrollan secuelas permanentes, especialmente hipoacusia neurosensorial y retraso mental. En la actualidad, la determinación de la avididad de los anticuerpos IgG maternos y la detección del virus en líquido amniótico por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten el diagnóstico de la primoinfección en la embarazada y el diagnóstico de la infección en el feto. El diagnóstico de la infección congénita en el recién nacido debe realizarse mediante el cultivo del virus en *shell vial* o mediante la identificación del genoma viral por PCR en una muestra de orina recogida en las 2 primeras semanas de vida. A día de hoy, solo disponemos de medidas higiénico-sanitarias para la prevención de la infección durante la gestación, a la espera de resultados en el desarrollo de una nueva vacuna contra el CMV y de estudios multicéntricos controlados que avalen el uso o no de antivirales e inmunoglobulinas en gestantes infectadas por CMV.

Palabras clave. Citomegalovirus, Gestación, Infección congénita.



INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de la familia *Herpesviridae* que establece un estado de latencia celular después de la primoinfección, con capacidad de reactivación. La reinfección por diferentes cepas también es posible.

La adquisición materna de la infección por CMV puede ocurrir a través de múltiples rutas, incluido el contacto cercano no sexual (exposición doméstica y ocupacional, especialmente el contacto con niños pequeños), la exposición sexual, la transfusión y el trasplante de órganos. El CMV ha sido cultivado a partir de múltiples fluidos corporales, que incluyen orina, saliva, sangre, secreciones nasofaríngeas, lágrimas, secreciones cervicales y vaginales, semen y leche materna. La transmisión de gotitas respiratorias o gotitas aerosolizadas es poco probable⁽¹⁾.

El CMV produce una de las infecciones congénitas más frecuentes, con una incidencia de infección materna primaria de 1 a 1,5% y una prevalencia estimada de neonatos infectados entre 0,6 y 0,7%. De estos, 17 a 20% presentarán secuelas inmediatas o a largo plazo. El CMV es la primera causa de sordera neurosensorial en la infancia⁽¹⁻³⁾.

La seroprevalencia se va incrementando con la edad de la gestante y también es más elevada en mujeres procedentes de países en vías de desarrollo y en mujeres con hijos en edad escolar.

El periodo de incubación es variable, entre 3 y 12 semanas. Produce una infección generalmente asintomática en el adulto inmunocompetente, pero ocasionalmente puede ocasionar un cuadro pseudogripal con fiebre, astenia y artromialgias. Aunque se trata de una sintomatología inespecífica, es importante tener en cuenta la posibilidad de infección por CMV en las gestantes que presentan fiebre sin focalidad aparente, linfocitosis e incremento de las transaminasas, y/o hallazgo de múltiples anomalías fetales en el estudio ecográfico fetal^(1,2,3).

El potencial teratógeno del CMV se basa en su capacidad de reducción casi absoluta de varios tipos celulares en distintos órganos, por un efecto directo o indirecto en ellas, asociado a daño vascular o endotelial. El CMV causa villitis coriónica e infección de la placenta, que actúa como

reservorio viral desde donde alcanza la circulación fetal, para luego iniciar la replicación viral en los riñones fetales y su posterior excreción en el líquido amniótico. El CMV tiene especial tropismo por el sistema nervioso central, donde es capaz de alterar la migración neuronal desde la zona germinativa periventricular hacia la zona cortical, la cual ocurre entre las 12 y 24 semanas de gestación, ocasionando alteraciones del normal desarrollo del cerebro⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 34 semanas de gestación gemelar, espontánea, monocorial biamniótica, que acudió a urgencias por no percibir movimientos fetales desde hacía 48 horas aproximadamente. Inició controles a las 17 semanas de gestación.

Análítica inicial sin alteraciones, serología VIH, VDRL, toxoplasma, rubéola, hepatitis B y hepatitis C negativos. Grupo sanguíneo O +. Antecedentes personales: sin cirugías previas, no RAM, no fuma. Examen ginecológico negativo. Ecografía transvaginal: longitud cervical 13 mm, orificio cervical interno cerrado.

Ecografía abdominal: Feto 1: cefálico izquierdo, activo, frecuencia cardiaca normal. Estudio Doppler: arteria uterina índice de pulsatilidad (IP) 0,67; arteria cerebral media IP 2,11; ductus venoso IP 0,20; pico de velocidad sistólica arteria cerebral media 66,5 cm/s. Peso fetal estimado 2 370 g, pozo de líquido amniótico 12 cm, placenta posterior acorde a 34 semanas 3 días. A nivel de corte, el corazón ocupa la mitad del tórax y muestra hipertrofia miocárdica sin visualización de anomalía anatómica. Feto 2: cefálico derecho activo, frecuencia cardiaca normal. Estudio Doppler: arteria uterina IP 1,27; arteria cerebral media IP 1,16; índice cerebroplacentario 0,91 (P0), ductus venoso IP 0,15; pico de velocidad sistólica arteria cerebral media 67,5 cm/s. Pozo de líquido amniótico 4 cm, peso fetal estimado 1 458 g, acorde a 30 ss.

Prueba no estresante: feto 1 reactivo; feto 2 con reactividad atípica, dinámica uterina cada 1 a 2 minutos (no percibidas).

Ingresa con diagnóstico de gestación gemelar monocorial-biamniótica de 34 ss; crecimiento intrauterino retardado. Se inicia maduración pulmonar y pauta de atosiban IV. Se coordina



traslado a hospital de referencia por no contar con UCI neonatal.

En el hospital de referencia se mantiene monitorización por dos días, con fetos reactivos y Dopplers sin variación. Al tercer día de hospitalización, el feto 2 presenta taquicardia mantenida a 180 latidos por minutos; dinámica uterina regular con cérvix uterino 3 cm, incorporación 80%, posición media, presentación cefálica, bolsa íntegra. Ante prueba no estresante y Doppler patológicos del segundo gemelo, en gestante de 34 ss 3 días, con fetos maduros y en fase latente de parto (cef-cef), pasa a dilatación para conducta activa de trabajo de parto, siendo el parto vaginal eutócico.

Recién nacido 1: vivo, 1 960 g, Ápgar 9/10, fenotipo normal sin rasgos dismórficos. Supera tamizaje de cardiopatía congénita por pulsioximetría. Presenta trombocitopenia 88 000. Ante miocardiopatía hipertrófica y plaquetopenia, se solicita serología vírica/TORCH: IgM-CMV positivo, IgG-CMV positivo (150 UA/mL); toxoplasma, VHB, VIH negativos; rubéola (IgG positivo, IgM negativo); parvovirus, herpes y varicela no realizadas por muestra insuficiente. Tras confirmar con PCR de CMV en orina (3ddv) positivo (2.496.018 copias), se solicita PCR CMV en líquido cefalorraquídeo (PCR múltiple negativa, citobioquímica normal y cultivo LCR negativo). Bioquímica: se evidencia elevación de gammaglutamil transferasa (GGT). Ecografía abdominal: sin hallazgos significativos. Ecografía cerebral: hiperecogenicidad de sustancia blanca periventricular e imágenes compatibles con vasculopatía lenticuloestriada de ganglios de la base. Dada la afectación hematológica y hepática con elevación de GGT sin colestasis y con transaminasas normales, se inicia tratamiento con valganciclovir oral. Por hallazgos de ecografía cerebral, los neurólogos indican valorar la evolución. Cardiología infantil señala leve hipertrofia a expensas del ápex del ventrículo derecho. Foramen oval mínimo. El oftalmólogo no encontró signos de coriorretinitis.

Recién nacido 2, vivo, 1 380 g, Ápgar 6/8. Fenotipo normal sin rasgos dismórficos. Aspecto dismórfico, crecimiento intrauterino retardado (CIR) disarmónico. Plaquetas: 110 000. Se solicita serología TORCH y parvovirus por CIR y trombocitopenia. IgG de citomegalovirus (CMV) positivo (132,6 mA/mL); IgM CMV positivo; IgM rubéola negativo; IgG rubéola positivo; IgG e IgM toxoplasma negativos; serología de parvovirus, her-

pes, VIH y EBV no procesados por muestra insuficiente. Tras confirmar diagnóstico con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de CMV en orina positivo (9.959.438 copias), se realiza PCR CMV en líquido cefalorraquídeo, negativo, citobioquímica normal y cultivo de LCR contaminado. En bioquímica se evidencia elevación de GGT. Fondo de ojo normal. Ecografía abdominal: sin hallazgos patológicos. Ecografía cerebral: dentro de la normalidad para la edad del paciente. Dada la afectación hematológica y hepática, se decide inicio de tratamiento con valganciclovir.

Al sexto mes de vida de ambos gemelos, se realiza potenciales evocados auditivos, no habiendo hallazgos sospechosos de hipoacusia ni de afectación retrococlear.

INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

Durante la gestación se produce la transmisión materna primaria vertical global del 40%, con un aumento del riesgo a mayor edad gestacional (36,5% en el primer trimestre, 40,1% en segundo trimestre y 65% en tercer trimestre). Hay casos descritos de transmisión vertical en infecciones maternas primarias pregestacionales hasta 4 meses antes de la gestación (sobre todo hasta 10 semanas antes de la fecha de última regla), con una transmisión vertical de 5,2 a 16,4%^(3,4).

Debido a la presencia de inmunidad previa, las infecciones maternas secundarias (reactivación o reinfección) tienen un riesgo de transmisión muy bajo (0,15 a 2%), pero debido a que los fenómenos de reactivación-reinfección son muy frecuentes en población inmune, se ha demostrado que las recurrencias son la principal causa de infección congénita en poblaciones con seroprevalencia materna >50%. Las infecciones maternas recurrentes parecen tener un riesgo algo menor de afectación fetal grave (excepto el auditivo, que es el mismo)⁽¹⁻⁴⁾.

Los siguientes claves son importantes para comprender la infección congénita:

- La incidencia de infección fetal aumenta con el avance de la edad gestacional en mujeres con infección primaria por CMV, aunque la aparición de enfermedad sintomática disminuye a mayor edad gestacional y es improbable que ocurra si la infección materna primaria es cerca del término.



- La seroinmunidad previa a la concepción proporciona una protección sustancial contra la aparición de infección fetal, en comparación con la seroconversión, durante el embarazo temprano (aproximadamente 0,15 a 2,0% frente a 40%).
- Una vez que ocurre la infección fetal, la frecuencia de la enfermedad del recién nacido y las secuelas a largo plazo son similares para los bebés de madres con infección primaria por CMV durante el embarazo y aquellos que fueron seropositivos al CMV antes del embarazo.
- La infección congénita puede ser sintomática o asintomática en recién nacidos. La mayoría de las infecciones congénitas son asintomáticas en el período neonatal.
- Tanto los recién nacidos sintomáticos como los asintomáticos infectados corren el riesgo de desarrollar secuelas adversas en la infancia temprana, pero los recién nacidos sintomáticos corren un mayor riesgo (p. ej., muerte 5 frente a 0%, sordera 50 versus 10%).

Los hallazgos clínicos en recién nacidos sintomáticos son: pequeños para la edad gestacional, microcefalia, ventriculomegalia, coriorretinitis, ictericia, hepatoesplenomegalia, cardiomegalia, trombocitopenia y petequias. Se cree que estos hallazgos son el resultado de la respuesta inmune fetal a la replicación viral en diferentes órganos (p. ej., glándula salival, pulmón, hígado, riñón, intestino, glándula suprarrenal, placenta, sistema nervioso central). La tasa de mortalidad entre los recién nacidos sintomáticos es de aproximadamente 5%, y 50 a 60% de los sobrevivientes desarrollan morbilidad neurológica grave a largo plazo (p. ej., deterioro progresivo de la audición y/o visión, deterioro motor/cognitivo)^(3,4).

La frecuencia de recién nacidos sintomáticos no está bien establecida en la infección no primaria. Los datos se limitan a informes de casos y series de casos pequeños de recién nacidos sintomáticos de madres con inmunidad preconcepcional conocida, reactivación no comprobada o reinfección durante el embarazo.

La mayoría de los recién nacidos con infección congénita inicialmente son asintomáticos, 85%. Entre 15 a 25% de los recién nacidos inicialmen-

te asintomáticos desarrollan anormalidades del neurodesarrollo, más comúnmente la pérdida de la audición, dentro de los primeros tres años de vida.

Para el diagnóstico de la infección por citomegalovirus, el estándar de oro se basa en la seroconversión. En ausencia de seroconversión documentada, la presencia de inmunoglobulina G (IgG) anti-CMV y de inmunoglobulina M (IgM) anti-CMV pueden representar infección primaria, reactivación, reinfección o enfermedad latente. En estos casos, la prueba de avidéz es útil: la alta avidéz de anticuerpos sugiere que la infección se produjo más de seis meses en el pasado, mientras que la baja avidéz <30% sugiere una infección reciente. Otra prueba que puede ser útil en el diagnóstico materno consiste en la PCR en sangre y orina materna⁽⁵⁾.

La amniocentesis para realizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ADN del CMV en el líquido amniótico es el método de diagnóstico preferido para identificar un feto infectado; el cultivo viral es menos deseable, debido a varias limitaciones. La sensibilidad informada de la PCR oscila entre 70 y 100%^(5,6).

El momento de la amniocentesis parece ser un factor crítico que influye en la sensibilidad: la sensibilidad parece ser mayor después de las 21 semanas de gestación y un tiempo mínimo de latencia de seis semanas entre la infección materna y la amniocentesis. El tiempo de latencia de seis semanas es por el tiempo que lleva la infección placentaria y la replicación, la transmisión al feto, la replicación viral en el riñón fetal y la excreción al líquido amniótico.

La presencia de ADN de CMV en la sangre materna en el momento de la amniocentesis no parece ser un factor de riesgo significativo para la transmisión iatrogénica anteparto.

Los marcadores ecográficos de afectación fetal suelen ser defectos progresivos, sobre todo la afectación del sistema nervioso central (SNC), y pueden no aparecer hasta el tercer trimestre. La sensibilidad de la neurosonografía (NSG) dirigida para la detección de lesiones producidas por CMV es elevada y puede alcanzar 80 a 85%. La resonancia magnética (RM) intracraneal aporta información adicional, sobre todo de las lesiones corticales, cerebelosas y de la fosa pos-



terior, pero es menos útil para la valoración de las calcificaciones. Por tanto, la NSG y la RM son técnicas complementarias que, utilizadas de forma conjunta, pueden obtener una sensibilidad diagnóstica de 90 a 95% (en el tercer trimestre). Las anomalías extra-SNC, excepto las anomalías graves (*hidrops*), tienen en general buen pronóstico en cuanto al nacimiento. Las más frecuentes son: CIR, hiperecogenicidad intestinal, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, *hidrops*, cardiomegalia, oligohidramnios, placentomegalia/calificaciones placentarias, signos de anemia fetal (Doppler PVS-ACM > 1,5 MoM)^(7,10).

Estudios recientes han intentado valorar en sangre fetal los marcadores biológicos y virológicos que se encuentran alterados en el RN con enfermedad por inclusiones citomegálicas, para poder hacer una predicción del pronóstico del feto infectado, sobre todo cuando no presenta marcadores ecográficos de afectación severa (SNC). El único marcador que se ha podido correlacionar (evidencia débil) con el nacimiento de un RN sintomático y con riesgo de secuelas neurológicas, es la plaquetopenia (<100 000/mL). Por tanto, la realización sistemática de una cordocentesis no parece estar justificada, ya que la neurosonografía/resonancia magnética (NSG/RM) son mejores indicadores del pronóstico. La indicación es únicamente de forma individualizada, discutiendo el beneficio/riesgo con los progenitores^(7,8).

Los recién nacidos sintomáticos cursan con anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, linfocitosis atípica, elevación de las transaminasas, erupción petequeal, proteínas elevadas en el LCR, coriorretinitis, pérdida auditiva neurosensorial y convulsiones, calcificaciones periventriculares y ventriculomegalias visibles con RMN cerebral⁽⁷⁻⁹⁾.

Dado que la infección por CMV suele ser asintomática y transmisible al feto, algunos expertos sugieren que todas las mujeres en edad fértil deben conocer su estado serológico del CMV, aunque no hay consenso. Otros, incluido el *American College of Obstetricians and Gynecologists* y la *Society of Maternal-Fetal Medicine*, recomiendan que no se realicen exámenes serológicos de rutina para el CMV por varias razones⁽⁴⁾.

- No hay vacuna disponible para prevenir la infección en mujeres seronegativas.

- En mujeres embarazadas seropositivas, es difícil distinguir entre infección primaria y no primaria o determinar el momento de la infección, lo que podría haber ocurrido muchos meses antes de la concepción.
- Las mujeres seropositivas permanecen en riesgo de infección fetal por la reactivación del virus latente y/o la reinfección con una nueva cepa viral.
- No hay evidencia de que el tratamiento con medicamentos antivirales de la infección primaria en mujeres embarazadas impida o mitigue las secuelas de la infección por CMV en el neonato.
- El único ensayo aleatorizado de uso de globulina hiperinmune para prevenir la infección congénita no estableció un beneficio.
- Aunque se puede detectar una infección fetal, no hay forma de predecir con exactitud si el feto tendrá secuelas significativas.
- Las pruebas de rutina pueden llevar a una intervención innecesaria y potencialmente dañina.

El día de hoy, solo podemos recomendar medidas higiénicas sanitarias, especialmente en las gestantes en contacto con niños (lavado frecuente de manos después del contacto con niños <3 años, tras cambio de pañales, alimentación o juego, además de evitar besos en la boca o compartir vasos y cubiertos)⁽¹¹⁾.

No está claro por qué algunos recién nacidos tienen enfermedades fatales o multisistémicas, mientras que otros no tienen evidencia clínica de anomalías en el período neonatal o posterior. La gravedad de la enfermedad fetal varía ampliamente, desde un óbito fetal debido a una enfermedad multisistémica hasta ninguna anomalía. De manera similar, el resultado a largo plazo de la infección congénita por CMV varía desde la ausencia de alteraciones hasta un daño significativo en el SNC, que se manifiesta como retraso global del desarrollo, parálisis cerebral, pérdida de la audición o visión deteriorada, que aparece solo o en combinación. Los estudios sobre las vacunas también han contribuido a la hipótesis de que las cepas de CMV tienen un po-



tencial patógeno diferente⁽¹²⁾. La identificación de las cepas de CMV, que cuando se adquieren, puede conducir a un resultado grave de la enfermedad, permitiría un diagnóstico precoz y la predicción de resultados. Además, la identificación de las mismas permitiría el desarrollo de vacunas tipo específicas, lo que mejoraría su eficacia. Sin embargo, la identificación de un marcador viral en la enfermedad congénita por CMV ha generado más debates que consensos⁽¹²⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figueras F, Gratacós E, Puerto B. Actualización en medicina materno infantil. BCN Natal, Centro de Medicina Materno y neonatal, Hospital Clinic y Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. 2015:127-34.
2. Festary Casanovas A, Kouri Cardellá V. Manejo de las infecciones por citomegalovirus y virus herpes simple en gestante y recién nacidos. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. Enero – Marzo 2016;42(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/42>
3. Sheffield JS, Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Uptodate[Internet]. 2018. [Literatura revisada en abril 2018, última actualización nov 2017].
4. Baquero Artigao F. Citomegalovirus congénito ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enf Infec Microbiol Clín*. 2010 Jul;28(6):363-9.
5. Nuñez Ramos R, Becerril J, Blázquez D, Rojo P, de Vergas J. Diagnóstico precoz de la infección congénita por citomegalovirus: oportunidades perdidas. *Enf Infec Microbiol Clín*. 2013 Feb;31(2):93-6.
6. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:253.
7. Baquero Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid, España. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):535-47.
8. Society for Maternal Fetal Medicine; Hughes BL, Gyamfi Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):B5-B11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042
9. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Dec;36(6):709-17. doi: 10.1002/uog.7657
10. Leyder M, Vorsselmans A, Done E. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):638.e1-638.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.003
11. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. 2015 Aug 6;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003
12. Arav Boge R. Strain variation and disease severity in congenital CMV infection – in search of a viral marker. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Sep;29(3):401-14. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.009