

A NEUROLOGIA NO PERÍODO NEONATAL

Análise de 1616 casos de necropsia

Lúcia de Noronha¹, Fabiola Medeiros², Vanessa D. M. Martins²,
Rodrigo B. Nones², Rodrigo P. Sepulcri², Luciano M. S. Prevedello²,
Gilberto A. Sampaio³, Maria J. Serapião⁴, Luiz F. Bleggi Torres⁵

RESUMO - As lesões do sistema nervoso central, resultantes da vulnerabilidade do encéfalo às condições adversas durante a gestação e após o nascimento, representam uma importante causa de morbimortalidade no período neonatal. Este estudo visa analisar a prevalência e os padrões das lesões neuropatológicas em neomortos do Hospital de Clínicas de Curitiba. Utilizou-se como fonte de dados o Banco de Necropsia da Unidade de Patologia Perinatal e Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, que registra 5743 necropsias realizadas entre os anos de 1960 e 1995. Foram selecionados 2049 casos correspondentes aos laudos de necropsia dos neomortos, os quais foram classificados segundo a faixa etária e o padrão de lesão neuropatológica. Caracterizou-se lesão neuropatológica em 1616 casos (78,87%), observando-se maior prevalência das hemorragias intracranianas (73,39%), malformações congênitas (4,27%) e infecções (3,59%). As hemorragias hipóxicas representaram a lesão neuropatológica mais freqüente entre os neomortos, especialmente entre os prematuros. Houve diferença na prevalência quanto ao gênero apenas nas malformações, que foram mais comuns no sexo feminino.

PALAVRAS-CHAVE: recém-nascido, sistema nervoso central, necropsia.

The neuropathology of neonatal period: analysis of 1616 autopsies

ABSTRACT - The lesions of the central nervous system represent an important cause of morbid-mortality in the neonatal period. This is due to the vulnerability of the brain to several adverse conditions during gestation and after birth. This study analyses the prevalence and pattern of central nervous system lesions in neonates autopsied at Hospital de Clínicas - Curitiba. There were 5743 pediatric autopsies performed in the Sector of Anatomic Pathology from 1960 to 1995 with 2049 cases corresponding to death during neonatal period. These later autopsies were reviewed and all cases with central nervous system lesions were selected and classified according to sex, age and pattern of central nervous system lesion. The central nervous system was affected in 1616 (78,87%) of neonatal autopsies and there was predominance of intracerebral hemorrhages (73,39%), congenital malformations (4,27%) and infections (3,59%). The hypoxic hemorrhages are the most prevalent central nervous system lesions in the neonatal period, affecting mainly premature babies. There was predominance of central nervous system malformations in the female neonates.

KEY WORDS: newborn, central nervous system, autopsy.

As lesões do sistema nervoso central (SNC) apresentam-se sob diversos padrões no período neonatal, incluindo hemorragias intracranianas, malformações congênitas e infecções^{1,2}. As hemorragias intracranianas resultam basicamente de hipóxia ou de trauma. Os traumas ocorrem durante o parto, levando a um padrão lesional caracterizado por hemorragias subdurais. Da hipóxia podem resultar diversos padrões

de hemorragias, destacando-se as peri/intraventriculares e subaracnoideas³.

As malformações congênitas do SNC decorrem de defeitos no tubo neural, no prosencéfalo, no tronco cerebral e cerebelo e de falha na neurogênese, migração e diferenciação neuronais. O termo hidrocefalia congênita refere-se à expansão do sistema ventricular durante a vida intra-uterina, independen-

Unidade de Patologia Pediátrica e Perinatal, Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná Curitiba PR, Brasil (UFPR). ¹Professora Assistente; ²Acadêmico de Medicina; ³Professor Assistente, Chefe do Departamento de Patologia Médica; ⁴Professora Visitante; ⁵ Professor Titular, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica.

Recebido 20 Novembro 2000, recebido na forma final 14 Fevereiro 2001. Aceito 20 fevereiro 2001.

Dra. Lúcia de Noronha - Unidade de Patologia Pediátrica e Perinatal. Serviço de Anatomia Patológica - Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR) - Rua General Carneiro, 181 - 80060-900 Curitiba, PR - Brasil. FAX: (041) 264-1304. E-mail : luno@uol.com.br

te de sua etiologia, se constitucional ou adquirida, podendo resultar de infecções e hemorragias ou estenose congênita do aqueduto de Sylvius^{1,2}. As infecções do SNC no período perinatal podem ser causadas por diversos agentes etiológicos. As meningites neonatais têm natureza bacteriana e 80% das meningoencefalites virais são causadas por enterovírus. Existem ainda a sífilis, a toxoplasmose e a citomegalovirose congênitas, transmitidas por via transplacentária⁴.

Os autores relatam a análise de 1616 necropsias neonatais do Hospital de Clínicas de Curitiba, no período de 1960 a 1995, no que se refere à prevalência e aos padrões das lesões neuropatológicas em neomortos.

MÉTODO

Casuística

Utilizou-se como fonte de dados o Banco de Necropsias da Unidade de Patologia Perinatal e Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, no qual há registro de 5743 necropsias realizadas no período compreendido entre os anos de 1960 e 1995.

Os critérios de inclusão das necropsias no estudo foram: (a) a faixa etária: participaram do estudo crianças que nasceram vivas, prematuras ou não, e que viveram até no máximo 28 dias, isto é, neomortos; (b) os pedidos de necropsia: todos encontravam-se preenchidos com dados como nome, sexo, idade, data de internação e óbito, além de história clínica completa; (c) a técnica de necropsia e os laudos: em todos os casos procedeu-se a um estudo necroscópico completo com exame externo detalhado e medidas antropométricas. O exame interno foi realizado com a evisceração do bloco de necropsia. Todos os órgãos e sistemas foram dissecados, sendo colhidas amostras para a análise microscópica e elaboração do laudo final correlacionando-se aspectos morfológicos e clínicos. Os encéfalos foram retirados da cavidade craniana

com a extremidade superior da medula espinhal, ocasião na qual procedeu-se à avaliação dos seios sagitais, das meninges e dos nervos cranianos. A medula espinhal foi retirada apenas quando havia algum indício de lesão a nível medular. Os encéfalos foram pesados e fixados em formol durante duas a quatro semanas. Após fixação, o exame do SNC foi realizado através de cortes coronais seriados com amostragem de diversas áreas para a microscopia.

Metodologia

Foram selecionados 2049 casos correspondentes às necropsias dos neomortos, os quais foram separados em casos que apresentavam lesão neuropatológica (n = 1616) e casos em que o SNC não apresentava alterações neuropatológicas significativas (n = 433).

Os 1616 casos que apresentavam lesão neuropatológica foram analisados, classificando-se os padrões lesionais encontrados em: hemorragias, congestão e/ou edema encefálicos, malformações, infecções e outras alterações menos frequentes.

Os neomortos foram separados em grupos etários de acordo com a idade gestacional obtida através de dados ecográficos ou cronológicos observados nos pedidos de necropsia e comparados com dados antropométricos do exame de necropsia neonatal: (a) recém-nascidos prematuros, cuja idade gestacional era menor ou igual a 37 semanas ao nascer; (b) recém-nascidos a termo, cuja idade gestacional era de 38 semanas ou mais ao nascer.

Para análise estatística foi utilizado o teste do Qui-quadrado. O nível de significância (alfa) adotado foi de 0,05.

RESULTADOS

Dos 2049 neomortos selecionados 1616 (78,87%) apresentavam lesão do SNC. Desses últimos, 898 (55,57%) eram do sexo masculino e 718 (44,43%) do sexo feminino. Dos 433 que não apresentavam lesão em SNC, 249 (57,51%) eram masculino e 184 (42,48%) do sexo feminino.

Tabela 1. Perfil das lesões do SNC nos neomortos.

Tipo de lesão	n	%
Hemorragias	1186	73,39
Congestão e/ou edema*	277	17,14
Malformações	69	4,27
Infecções	58	3,59
Outras e associações	26	1,61
Total	1616	100

n, número absoluto de neomortos; %, porcentagem em relação ao total de neomortos com lesão neuropatológica.* Foram excluídos congestão e/ou edema encefálicos discretos e encontrados em associação com outras lesões do SNC.

Tabela 2. Hemorragias hipóxicas do SNC.

Hemorragia	n	%
Subaracnoídea de convexidade	487	27,59
Subaracnoídea de fossa posterior	321	18,19
Intraventricular	269	15,24
Intraparenquimatosa	249	14,11
Intraparenquimatosa de base	233	13,20
Periventricular	206	11,67
Total*	1765	-

n, número absoluto de hemorragias hipóxicas; %, porcentagem em relação ao total de hemorragias hipóxicas (1.765). *737 neomortos apresentavam dois ou mais padrões de hemorragias hipóxicas.

Tabela 3. Malformações do SNC.

Lesão	n	%
Anencefalia	18	26,09
Hidrocefalia congênita*	18	26,09
Mielo/encefalocele	14	20,29
Holoprosencefalia	06	11,11
Alterações volume encéfalo	05	7,25
Malformações tronco/cerebelo	05	7,25
Arrinencefalia	01	1,45
Agnesia corpo caloso	01	1,45
Agnesia septo pelúcido	01	1,45
Total	69	100

n, número absoluto de malformações; %, porcentagem em relação ao total de malformações (69). * Foram consideradas apenas as hidrocefalias decorrentes da estenose congênita do aqueduto de Sylvius e idiopáticas, excluindo-se os casos relacionados à infecção ou hemorragia do SNC.

Considerando a distribuição das lesões neurológicas conforme os grupos etários, observou-se que, dos 1616 neomortos que apresentavam lesão do SNC, 1247 (77,17%) eram prematuros e 368 (22,83%) eram a termo. Dos 433 que não apresentavam lesões em SNC, 364 (84,06%) eram prematuros e 69 (15,94%) eram a termo.

A Tabela 1 mostra as lesões neuropatológicas encontradas classificadas em grupos.

Dos 1186 neomortos que apresentavam lesões hemorrágicas, 1028 (86,68%) eram de padrão hipóxico (Tabela 2) e 64 (5,40%) eram tocotraumáticas. As hemorragias restantes (n=94) relacionavam-se a doenças sistêmicas. No grupo das lesões hemorrágicas, 659 neomortos pertenciam ao sexo masculino (55,56%), 527 ao sexo feminino (44,44%).

Os tipos de malformações do SNC encontrados são mostrados na Tabela 3. As malformações ocorreram em 29 neomortos do sexo masculino (42,03%) e em 40 neomortos do sexo feminino (57,97%).

A etiologia das infecções observadas está demonstrada na Tabela 4. Dos 58 neomortos com infecção, 33 (56,90%) pertenciam ao sexo masculino e 25 (43,10%), ao sexo feminino.

Tabela 4. Infecções do SNC.

Lesão	n	%
Meningite neonatal	35	60,34
Sífilis congênita	10	17,24
Toxoplasmose congênita	07	12,07
Citomegalovirose congênita	04	6,90
Meningoencefalite viral	02	3,45
Total	58	100

n, número absoluto de malformações; %, porcentagem em relação ao total de infecções (58).

DISCUSSÃO

O dano ao encéfalo em desenvolvimento, tanto intra-útero como neonatal, relaciona-se às consequências neurológicas influenciadas não somente pelo tipo e gravidade da lesão, mas também pela maturidade do tecido nervoso. Incluem: retardo mental, convulsões e paralisia cerebral, podendo levar ao óbito em casos mais graves⁵. A fragilidade do sistema nervoso no período perinatal, resultante desta interação de fatores, explica a alta prevalência de lesões neuropatológicas em neomortos que, neste estudo, atingiu quase 80% dos casos.

Não houve diferença significativa quanto ao gênero e ao grupo etário ao se compararem os neomortos com lesão neuropatológica aos neomortos sem alterações no SNC ($p > 0,05$), como mostram as Tabelas 1 e 2.

As lesões hemorrágicas predominaram, acometendo 73% dos 1616 neomortos com lesão no SNC (Tabela 1). As hemorragias hipóxicas foram as mais frequentes: 87% dos casos. A alta prevalência das lesões hipóxicas pode relacionar-se à grande parcela de prematuros nesta casuística (77%). Os prematuros têm maior predisposição a desenvolver dano encefálico decorrente de hipóxia pela imaturidade das respostas teciduais à agressão, devido à reduzida capacidade anti-oxidativa e reação glial limitada, além de características citoarquitetônicas^{6,7,8}.

A prevalência das hemorragias periventriculares

Tabela 5. Comparação entre as prevalências de malformações do SNC observadas por diferentes autores.

	Noronha	Verma et al.	Odelowo et al.	Sobaniec et al.	Trimble & Baird
Anencefalia	30%	49%	58%	13%	21%
Encefalomielocelos	29%	30%	16%	41%	27%
Hidrocefalia	19%	30%	11%	13%	34%

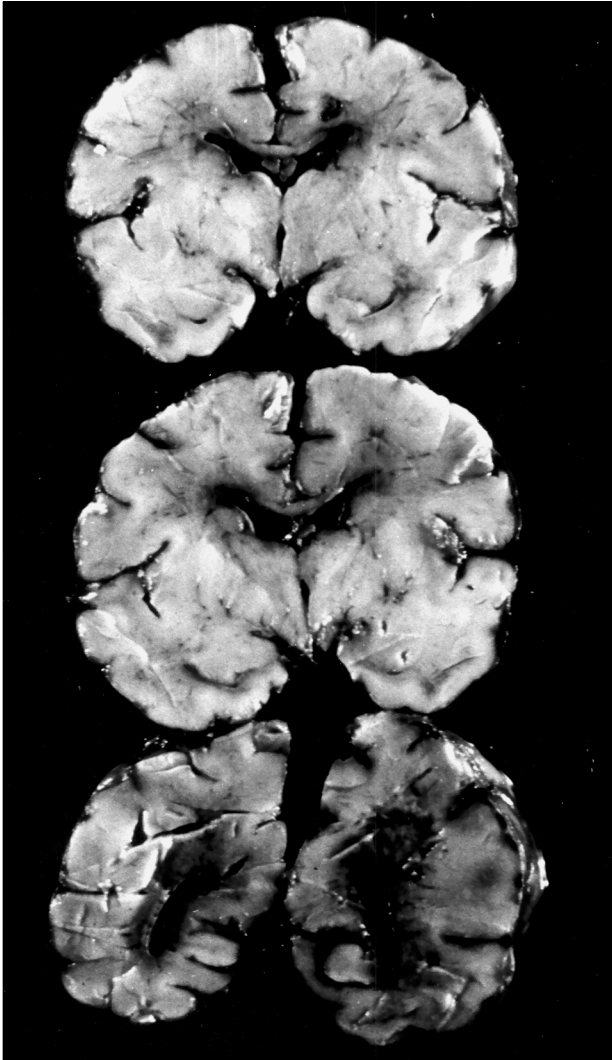


Fig 1. Cortes coronais do encéfalo de um neonato com hemorragia periventricular.

descritas na literatura varia de acordo com a casuística e com o método de pesquisa utilizado; entretanto, há uma clara predisposição a maior prevalência nos prematuros^{6,7}. As hemorragias periventriculares ocorrem em recém-nascidos prematuros devido a múltiplos fatores, incluindo a fragilidade capilar local, a ausência de elementos mesenquimais de sustentação e a acentuada atividade fibrinolítica na região da matriz germinativa (Fig 1)⁸. Ichord encontrou hemorragias periventriculares em 25% dos recém-nascidos com peso ao nascimento variando entre 700 e 1500 gramas e em 62% das crianças com peso inferior a 700 gramas⁵. Em nosso trabalho, apesar da prevalência geral corresponder a 11,67% (Tabela 2), observaram-se hemorragias periventriculares em 21,98% das crianças pesando menos que 500 gramas e em 20,89% das crianças com peso entre 1000 e 1500 gramas. A baixa prevalência encontrada em relação à literatura deve-se, provavelmente, ao grande intervalo de tempo aqui estudado, visto que a casuística inicia-se na década de 60, quando poucos prematuros sobreviviam tempo suficiente para desenvolver hemorragias hipóxicas.

As hemorragias intraventriculares estão relacionadas, nos prematuros, a hemorragia periventricular que se estende para os ventrículos cerebrais. Esse fenômeno decorre da proximidade dos vasos da matriz germinativa em relação ao frágil epêndima ventricular. Nos recém-nascidos a termo relaciona-se, na maior parte dos casos, à hemorragia do plexo coróide determinada por pressão secundária à con-

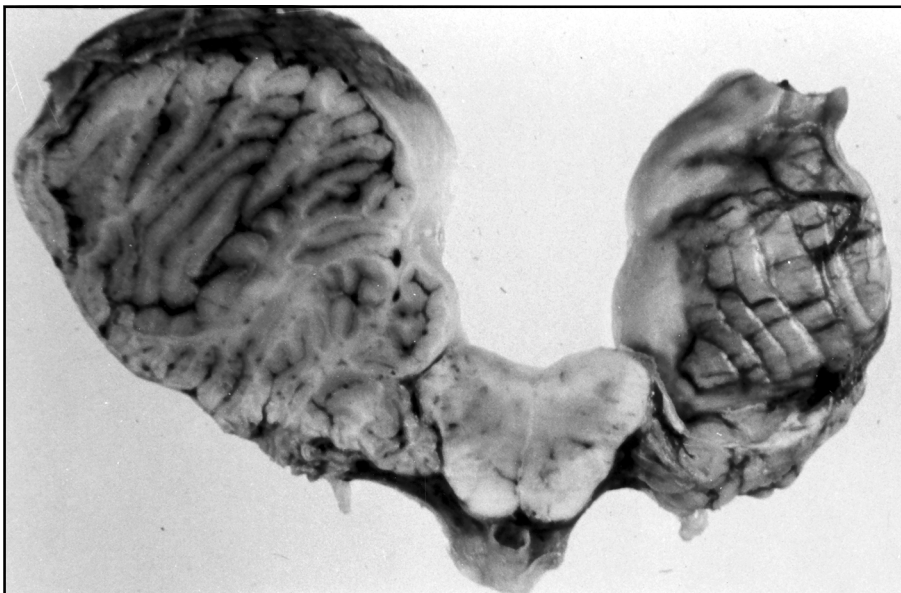


Fig 2. Corte coronal de cerebelo, mostrando a agenesia de verme cerebelar em um caso de malformação de Dandy-Walker.

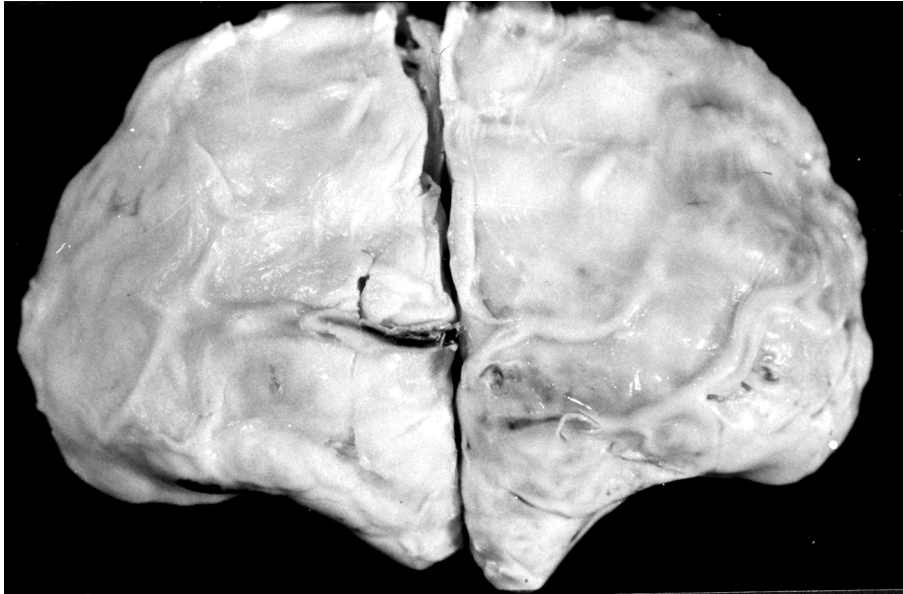


Fig 3. Encéfalo recoberto por meninges opacas e esbranquiçadas em uma meningite bacteriana aguda.

gestão vascular⁷. Nos estudos de Nakamura et al., as hemorragias intraventriculares variaram entre 16 e 57% dos recém-natos, dependendo da idade gestacional⁹. Neste estudo a prevalência geral foi de 15% (Tabela 2).

A hemorragia subaracnoídea de fossa posterior foi o segundo tipo de hemorragia mais freqüente, tendo ocorrido em 18% dos casos (Tabela 2). Este padrão origina-se como uma extensão de uma hemorragia intraventricular pelas cisternas cerebrais da base, causada por hemorragias periventriculares nos prematuros e por hemorragias de plexo coróide nos recém-natos a termo⁷. A hemorragia subaracnoídea de convexidade foi a lesão mais freqüente, ocorrendo em 27% dos casos. Sua alta prevalência pode ser explicada por sua natureza multifatorial, visto que pode se originar dos vasos das leptomeninges ou pode decorrer de extensão de uma hemorragia subaracnoídea de base^{2,3}.

Ao contrário das lesões hipóxicas hemorrágicas, os padrões isquêmicos de resposta tecidual, como a leucomalácia periventricular e a necrose neuronal seletiva, tiveram prevalência muito baixa, não sendo relatadas em nossos resultados. Praticamente não havia diagnóstico de lesões isquêmicas nesta casuística nos casos correspondentes às décadas de 60 e 70, uma vez que a descrição dos padrões isquêmicos se iniciou nos anos 70³. Na década de 80, o número de casos permaneceu pequeno devido à difícil caracterização macroscópica deste tipo de lesão. Isto resultou em amostragem não direcionada e microscopia inconclusiva, especialmente em função da ausência de neuropatologista pediátrico, o qual pas-

sou a examinar os encéfalos neste serviço no final da década de 90. Outro motivo plausível que pode explicar este achado é a associação freqüente entre lesões isquêmicas e lesões hemorrágicas as quais são bem mais graves e drásticas do ponto de vista anatomopatológico. Em vista disso, essas lesões mistas foram classificadas como lesões hemorrágicas, embora apresentem também um componente isquêmico.

A congestão e o edema encefálicos, associados ou não, ocorreram em 18% dos neomortos, constituindo o segundo padrão lesional mais freqüente (Tabela 1). Não foram considerados as congestões e os edemas discretos do SNC, na tentativa de amenizar possíveis aspectos subjetivos no diagnóstico, já que a avaliação não foi baseada em dados quantitativos, como o peso, mas no aspecto visual dos giros cerebrais. Também foram excluídos deste grupo os casos de edema e congestão que acompanhavam outro tipo de lesão do SNC.

As malformações congênitas do SNC mais prevalentes foram os defeitos de fechamento do tubo neural. Os casos de anencefalia e encefalocelos/mielocelos em conjunto corresponderam a 46% das malformações (Tabela 3). Verma et al. e Xiao et al., estudando malformações do SNC, relatam que os defeitos do tubo neural predominam com 30 e 25% dos casos, respectivamente^{10,11}. Na Tabela 5 é feita uma comparação entre as malformações congênitas mais prevalentes neste estudo e os dados fornecidos por outros autores^{10,12-14}. Pode-se notar que a freqüência dos tipos de malformações difere e isso se relaciona ao caráter sazonal das malformações do tubo

neural e à sua etiologia multifatorial, variando de acordo com a região avaliada^{15,16}.

As meningites neonatais corresponderam ao padrão infeccioso mais freqüente no SNC neste estudo, com 60% dos casos (Tabela 4). As meningites neonatais são transmitidas de mãe para filho e, nestas situações, os *Streptococcus* do grupo B, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes* representam os patógenos responsáveis por 60% dos casos^{17,18}. Os relatos da incidência de meningite neonatal variam de 0,14 a 0,17 para 1000 nascidos vivos a termo de maneira endêmica^{17,19,20}. Num estudo retrospectivo de 10 anos sobre meningites neonatais, a prevalência em 1000 nascidos vivos foi de 3,66 nos prematuros e de 0,97 nos nascidos termo²¹. Neste estudo, das 32 meningites neonatais, 25 ocorreram em neomortos prematuros e 7 em neomortos a termo.

O comprometimento do SNC por sífilis e toxoplasmose congênitas foi responsável por 17 e 12% dos casos, respectivamente (Tabela 4). A incidência destas infecções congênitas varia de acordo com a população estudada, assim como o grau de acometimento do SNC. Em análise prospectiva, a incidência de sífilis congênita em 1000 nascidos vivos foi de 3,2 em 1990 e de 4,2 em 1992²². Na Inglaterra, os casos graves de toxoplasmose congênita ocorrem em 0,09 para 1000 nascidos vivos; na Austrália a incidência é de 1,6/1000; na Eslovênia, de 2,3/1000 nascimentos²³⁻²⁵.

Apesar da citomegalovirose representar a infecção congênita mais comum, lesões no SNC ocorrem em apenas 10% dos casos²⁶. Num estudo sobre infecções congênitas entre 0 a 4 meses de vida, houve 11% de casos de citomegalovirus, para 4% e 1% de sífilis e toxoplasmose congênitas, respectivamente²⁷. No presente estudo, a citomegalovirose constituiu 7% dos casos de infecção do SNC (Tabela 4).

Não houve diferença significativa entre os sexos em geral ($p > 0,05$), no grupo das hemorragias ($p > 0,05$) e no grupo das infecções ($p > 0,05$). Entretanto, as malformações predominaram no sexo feminino em relação ao masculino ($p < 0,01$). Sobaniec et al. também encontraram malformações do SNC com maior freqüência neste sexo (57%)¹³. De acordo com relatos da literatura, os defeitos de tubo neural, principalmente a anencefalia, predominam no sexo feminino^{11,13,27} e essas são as malformações mais freqüentes neste estudo, refletindo sua prevalência na distribuição por gênero.

Este estudo caracterizou uma alta prevalência das lesões neuropatológicas nos neomortos estudados.

A causa hipóxica prevaleceu, com maior freqüência das hemorragias e menor proporção de padrões isquêmicos. As malformações e infecções corresponderam a uma pequena parcela dos achados neuropatológicos nas autópsias neonatais. A diferença de prevalência entre os sexos ocorreu apenas nas malformações, com predomínio do sexo feminino.

REFERÊNCIAS

1. Wigglesworth JS. Perinatal pathology. 2Ed. Malden: WB Saunders, 1996:23.
2. Friede RL. Developmental neuropathology. 2Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1989:21-53.
3. Vinters HV. Vascular diseases. In Duckett S (ed). Pediatric Neuropathology. Malvern: Williams & Wilkins, 1995:302-333.
4. Henderson JL, Weiner CP. Congenital infection. Curr Opin Obstet Gynecol 1995;7:130-134.
5. Ichord RN. Advances in neonatal neurology. Pediatr Ann 1992;21:339-345.
6. Sims ME, Troy C, Walther FJ. Are small for gestational age infants at higher risk for intracranial lesions? Am J Perinatol 1992;9:152-153.
7. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant: current concepts part I. Ann Neurol 1989;25:3-12.
8. Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H. Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. Brain Pathol 1999;9:93-117.
9. Nakamura Y, Harada K, Hashimoto T, Fukuda S, Okudera T, Maruyama H. A statistical study of autopsied cases of neonatal intraventricular hemorrhage. Arch Pathol Lab Med 1990;114:966-969.
10. Verma M, Chhatwal J, Singh D. Congenital malformations: a retrospective study of 10,000 cases. Indian J Pediatr 1991;58:245-252.
11. Xiao KZ, Zhang ZY, Su YM, et al. Central nervous system congenital malformations, especially neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities and autonomous regions of China: Chinese Birth Defects Monitoring Program. Int J Epidemiol 1990;19:978-982.
12. Odelowo EOO, Adedoyin MA, Anjorin AS, Fakeye OO. Pattern of congenital malformations in nigerian children. Int Surg 1991;76:43-48.
13. Sobaniec LM, Sobaniec W, Sulkowska M, Sulkowski S. Morphologic analysis of congenital central nervous system malformations in children from the first of life dying in the years 1986-1990. Pol Merkuriusz Lek 1996;1:334-336.
14. Trimble BK, Baird PA. Congenital anomalies of the central nervous system incidence in British Columbia, 1952-72. Teratology 1978;17:43-49.
15. Granroth G, Hakama M, Saxén L. Defects of the central nervous system in Finland: I. Variations in time and space, sex distribution, and parental age. Br J Prev Soc Med 1977;31:164-170.
16. Mishra PC, Baveja R. Congenital malformations in the newborn - a prospective study. Indian Pediatr 1989;26:32-35.
17. Tessin I, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in western Sweden 1975-1986. Acta Paediatr Scand 1990;79:1023-1030.
18. Bale JF Jr, Murph JR. Infections of the central nervous system in the newborn. Clin Perinatol 1997;24:787-806.
19. Francis BM, Gilbert GL. Survey of neonatal meningitis in Australia: 1987-1989. Med J Aust 1992;156:240-243.
20. Nathoo KJ, Pazvakavamba I, Chidede OS, Chirisa C. Neonatal meningitis in Harare, Zimbabwe: a 2-year review. Ann Trop Paediatr 1991;11:11-15.
21. Synnott MB, Morse DL, Hall SM. Neonatal meningitis in England and Wales: a review of routine national data. Arch Dis Child 1994;71:F75-F80.
22. Lind PH. Congenital syphilis: old disease, new resurgence. J Pediatr Health Care 1992;6:12-17.
23. Swisher CN, Boyer K, McLeod R. Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group. Semin Pediatr Neurol 1994;1:4-25.
24. Walpole IR, Hodgen N, Bower C. Congenital toxoplasmosis: a large survey in western Australia. Med J Aust 1991;154:720-724.
25. Logar J, Novak Antolic Z, Zore A, Cerar V, Likar M. Incidence of congenital toxoplasmosis in the Republic of Slovenia. Scand J Infect Dis 1992;24:105-108.
26. Balasubramaniam V, Sinniah M, Tan DS, Redzwan G, Loman SG. The role of cytomegalovirus (CMV) infection in congenital diseases in Malaysia. Med J Malaysia 1994;49:113-116.
27. Binitie OP. Congenital malformations of the central nervous system at the Jos University Teaching Hospital, Jos Plateau State of Nigeria. West Afr J Med 1992;11:7-12.