

Maturazione delle vie uditive nei bambini con infezione congenita da Citomegalovirus e ipoacusia isolata alla nascita.

Francesca Yoshie Russo¹, Fabio Natale², Maria Gloria Cammeresi¹, Rosaria Turchetta¹

¹ Dipartimento di Organi di Senso, "Sapienza" Università di Roma

² Dipartimento Materno Infantile e scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

Abstract

Obiettivo: valutare l'incidenza e l'evoluzione della perdita uditiva neurosensoriale isolata (SNHL) alla nascita in una popolazione di neonati con infezione congenita da citomegalovirus (cCMV).

Materiali e metodi: il presente studio prospettico monocentrico si è svolto presso un centro ospedaliero universitario. Sono stati inclusi 55 neonati a termine con infezione asintomatica da cCMV, nati tra gennaio 2011 e marzo 2020, senza ulteriori fattori di rischio per ipoacusia e che presentavano emissioni otoacustiche bilaterali "pass" (OAE) dopo la nascita. Nessuno è stato sottoposto a terapia antivirale. Le soglie uditive sono state ripetutamente valutate mediante potenziali evocati uditivi con ricerca di soglia (ABR). I neonati affetti da SNHL sono stati seguiti fino alla possibile normalizzazione delle soglie uditive (SNHL "maturativa") o alla diagnosi definitiva di SNHL (SNHL "vera"). L'orecchio peggiore è stato preso in considerazione per la classificazione della gravità. Risultati: L'ipoacusia è stata diagnosticata in 18/55 (32,7%) neonati al primo ABR; lieve in undici casi (2/11 bilaterali), moderata in quattro casi (3/4 bilaterali) e grave in tre (1/3 bilaterali). Un paziente su 18 ha sviluppato un SNHL "vera", mentre 17/18 hanno recuperato spontaneamente una soglia uditiva normale nel tempo. Nel complesso, la prevalenza di SNHL "vera" è stata del 1,8%, intervallo di confidenza (CI) al 95% = 0,06-12,30%. Il primo ABR è stato eseguito a un'età media di $3,35 \pm 2,3$ mesi nei 18 neonati con SNHL; nei 37 neonati con soglia uditiva normale l'età al primo ABR era significativamente diversa ($p = 0,005$ ($5,8 \pm 2,6$ mesi)).

Conclusione: nell'infezione da cCMV, la neuropatia uditiva isolata alla nascita è dovuta principalmente a un ritardo di maturazione delle vie uditive che si risolve spontaneamente nel tempo. Ciò dovrebbe essere preso in considerazione per evitare una terapia antivirale non necessaria e potenzialmente dannosa.

Parole Chiave: sordità, screening uditivo, CMV, potenziali evocati uditivi

Summary

Objective: To evaluate the incidence and evolution of isolated sensorineural hearing loss (SNHL) at birth in a population of newborns with congenital cytomegalovirus (cCMV) infection. **Materials and methods:** This prospective, single-center study was conducted at a university hospital. Fifty-five full-term newborns with asymptomatic cCMV infection, born between January 2011 and March 2020, without additional risk factors for hearing loss and who presented with bilateral "pass" otoacoustic emissions (OAE) after birth, were included. None received antiviral therapy. Hearing thresholds were repeatedly assessed by auditory evoked potentials with threshold search (ABR). Infants with SNHL were followed until possible normalization of hearing thresholds ("maturative" SNHL) or definitive diagnosis of SNHL ("true" SNHL). The worse ear was taken into account for severity classification. **Results:** Hearing loss was diagnosed in 18/55 (32.7%) infants at first ABR; mild in eleven cases (2/11 bilateral), moderate in four cases (3/4 bilateral) and severe in three (1/3 bilateral). One patient out of 18 developed "true" SNHL, while 17/18 spontaneously recovered a normal hearing threshold over time. Overall, the prevalence of "true" SNHL was 1.8%, 95% confidence interval (CI) = 0.06–12.30%. The first ABR was performed at a mean age of 3.35 ± 2.3 months in the 18 infants with SNHL; in the 37 newborns with normal hearing thresholds the age at first ABR was significantly different ($p = 0.005$ (5.8 ± 2.6 months)). **Conclusion:** In cCMV infection, auditory neuropathy isolated at birth is mainly due to a delay in maturation of the auditory pathways that resolves spontaneously over time. This should be taken into account to avoid unnecessary and potentially harmful antiviral therapy.

Keywords: deafness, hearing screening, CMV, auditory evoked potentials

Introduzione

L'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV) è una delle principali cause non genetiche di sordità neurosensoriale (SNHL). Sia le infezioni sintomatiche che quelle asintomatiche da cCMV contribuiscono, sebbene in misura diversa, alla prevalenza dell'ipoacusia (Boppana 2013, Gana 2024, Kimberlin 2015). La sordità alla nascita, quando associata a un'infezione sintomatica da cCMV che coinvolge il sistema nervoso centrale, trae beneficio dalla terapia antivirale se iniziata nel periodo neonatale (Kimberlin 2015, Vicente 2024). Le indicazioni per la terapia sono meno chiare per la popolazione di neonati infetti da cCMV con ipoacusia isolata (vale a dire, SNHL in un neonato altrimenti asintomatico) alla nascita. Attualmente, non è chiaro se questi neonati dovrebbero essere idonei per la terapia antivirale (Rawlinson 2017), sebbene le recenti linee guida suggeriscano che anche la presenza di un'alterazione uditiva isolata possa far rientrare i neonati nella categoria di infezione congenita da CMV sintomatica e richiedere dunque un trattamento antivirale (Luck 2017, Leruez-Ville 2024).

La valutazione dell'udito nei neonati viene solitamente eseguita mediante emissioni otoacustiche (OAE), per indagare la funzione cocleare, e risposte uditive del tronco encefalico, o potenziali evocati uditivi (ABR). Il test ABR non è solo in grado di rilevare la perdita dell'udito associata alla disfunzione cocleare, ma anche forme di perdita dell'udito dovute a problemi nel trasmettere le informazioni sonore ai nuclei cocleari (neuropatia uditiva). In presenza di una neuropatia uditiva, un neonato supererà il test delle OAE, ma non l'ABR (Chen 2016).

In questo studio, abbiamo valutato in modo retrospettivo l'incidenza e l'evoluzione dell'ipoacusia isolata alla nascita in una popolazione selezionata di neonati con infezione da cCMV che mostravano un risultato "pass" alle OAE e non avevano ricevuto terapia antivirale.

Metodi

Popolazione

Sono stati esaminati in modo retrospettivo i dati di una popolazione di neonati con in-

fezione da cCMV, valutati tra gennaio 2011 e marzo 2020 presso l'Unità di Neonatologia - Dipartimento di Scienze Materno-Infantile e Urologia dell'Università "Sapienza" di Roma.

Per essere inclusi nello studio, i neonati dovevano essere nati a termine con infezione congenita da CMV accertata dalla ricerca del DNA virale nelle urine, con decorso clinico nella norma alla nascita. I neonati a termine affetti da patologie o sottoposti a terapie che potrebbero influire sull'esito uditivo (asfissia, grave iperbilirubinemia, sepsi/meningite, malformazioni craniofacciali, disturbi cromosomici, terapia con aminoglicosidi e/o diuretici) sono stati esclusi dallo studio. Altri criteri di inclusione sono stati: 1) test OAE bilaterale "pass" prima della valutazione ABR; 2) una prima valutazione ABR entro i primi 12 mesi di vita, supponendo che un'ipoacusia rilevata in questo lasso di tempo potesse essere congenita; 3) nessuna terapia antivirale somministrata e 4) una valutazione neuropsichiatrica eseguita tramite Bayley Scales of Infant Development III ed. (BSID-III). L'infezione materna da citomegalovirus è stata identificata e datata in base allo screening sierologico CMV eseguito durante la gravidanza (sieroconversione CMV IgG da negativa a positiva o CMV IgG a bassa avidità insieme ad anticorpi CMV IgM). L'infezione congenita è stata accertata mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) eseguita sulle urine entro le prime tre settimane di vita; l'infezione asintomatica è stata diagnosticata secondo procedure ampiamente concordate (Gandhi 2017).

Valutazione audiologica

Tutti i neonati sono stati sottoposti a un primo screening uditivo dopo la nascita (prima della dimissione dall'ospedale), mediante OAE; secondo il nostro protocollo, i neonati con risultati "Fail" vengono indirizzati entro il primo mese di vita al Dipartimento di organi di senso del nostro ospedale per ripetere le OAE ed eseguire l'ABR se viene confermato un risultato "Fail". I neonati con un OAE "Fail" e una soglia uditiva alterata all'ABR sono candidati per il trattamento antivirale presso il servizio di neonatologia. I neonati con infezione da cCMV che presentano alle OAE "pass" proseguono il protocollo di screening che

prevede l'esecuzione dell'ABR entro i 3 mesi di vita e poi ogni sei mesi (o più spesso se il risultato dell'ABR è anomalo) fino all'età di due anni. Dopo i due anni, i bambini vengono sottoposti a test con audiometria infantile. Una valutazione otoscopica della membrana timpanica e della funzionalità dell'orecchio medio tramite timpanometria viene eseguita durante ogni visita di follow-up. Le registrazioni ABR sono state ottenute durante il sonno spontaneo e sono state eseguite con un dispositivo GSI Audera (Grason-Stadler, Eden Prairie, MN, USA) con una frequenza di clic di 21 stimoli al secondo, in una finestra di analisi di 12 msec. L'intensità più elevata raggiunta da questa apparecchiatura è di 100 decibel (dB)-livello uditivo (HL). Il test implica la ripetizione dello stimolo con incrementi di 10 dB e l'intensità più bassa a cui si osserva l'onda V rappresenta la soglia uditiva del soggetto. In accordo con altri studi, il nostro criterio di valutazione includeva solo la presenza dell'onda V e i pazienti in cui questa non era riconoscibile a ≤ 30 dB-HL erano considerati anormali (Psarommatis 2017). Come precedentemente descritto (Turchetta 2012), non abbiamo valutato i valori di latenza o ampiezza dell'onda V, poiché nei neonati tali valori sono altamente variabili anche tra soggetti con udito normale e raggiungono i valori degli adulti solo a 2-3 anni di età (Sininger 2017, Psarommatis 2011). La perdita uditiva è stata considerata lieve per una soglia compresa tra 31 e 50 dB-HL, moderata tra 51 e 70 dB-HL e grave se >70 dB-HL 2.

Per la classificazione della gravità è stato preso in considerazione l'orecchio peggiore.

Quando il primo test ABR era ≤ 30 dB-HL, gli ABR successivi non sono stati presi in considerazione ai fini di questo studio e il neonato è stato classificato come NO-SNHL; mentre se al primo ABR è stata identificata una ipoacusia (soglia uditiva >30 dB-HL), gli ABR successivi sono stati presi in considerazione fino alla normalizzazione della soglia uditiva (SNHL "maturativa") o alla diagnosi definitiva di SNHL (SNHL "vera").

I domini cognitivo, linguistico e motorio sono stati valutati tramite scale Bayley III fino all'età di 24 mesi da un singolo operatore; se era disponibile più di una valutazione Bayley III per lo stesso neonato, è stata presa in considerazione solo l'ultima per l'analisi statistica.

Analisi statistica

I dati sono stati riportati come medie \pm deviazione standard (DS). Il momento dell'infezione materna da CMV, le caratteristiche della nascita e i risultati tra i gruppi SNHL e NO-SNHL sono stati confrontati utilizzando il test esatto di Fisher e il test Wilcoxonrank-sum (Mann-Whitney). Sono stati considerati statisticamente significativi i risultati con un valore $P < 0,05$. Sono stati calcolati il valore predittivo positivo (PPV) e il rapporto di verosimiglianza positivo (LH+) di un primo test ABR anomalo (qualsiasi grado) nella previsione di SNHL "vera".

Approvazione etica

Questo è uno studio retrospettivo, non interventistico. I risultati presentati in questo studio derivano da procedure di follow-up ampiamente concordate per neonati con infezione congenita da CMV. I genitori o tutori del neonato avevano dato il consenso all'utilizzo dei dati raccolti.

Risultati

Dal 2011 al 2020 sono stati identificati 79 neonati con infezione congenita da CMV nati presso il centro nascita del nostro centro ospedaliero universitario; ventiquattro neonati sono stati esclusi a causa della presenza di uno o più dei criteri di esclusione indicati sopra (infezione sintomatica da CMV: 12; prematurità: 8; farmaci ototossici: 5; asfissia perinatale: 2; OAE "Fail": 5; terapia antivirale: 9; valutazione Bayley III mancante: 14). La popolazione idonea per lo studio era composta da 55 neonati a termine (29 maschi, 26 femmine) con infezione da cCMV asintomatica; tutti i neonati erano nati da madri che avevano affette da infezione primaria da CMV durante la gravidanza.

Nella nostra popolazione, il primo ABR è stato eseguito a un'età media di $4,98 \pm 2,78$ (DS) mesi. Un qualsiasi grado di ipoacusia è stata diagnosticata in 18/55 (32,7%) neonati il cui primo ABR era a un'età media di $3,35 \pm 2,39$ (DS) mesi. Questo era significativamente ($p=0,005$) inferiore rispetto all'età del primo ABR nei 37/55 neonati (67,2%) con udito normale [$5,8 \pm 2,61$ (DS) mesi].

In base alla soglia uditiva peggiore, la SNHL è stata classificata come lieve in undici casi (2/11 bilaterali), moderata in quattro casi (3/4 bilaterali) e grave in tre (1/3 bilaterale). Ulteriori valutazioni ABR sono state prese in considerazione solo nei pazienti con SNHL; un paziente (5,6%), un'infezione materna del primo trimestre, ha avuto una grave SNHL monolaterale che si è evoluta in una moderata (60 dB-HL) SNHL monolaterale fino all'età di 21 mesi, per poi peggiorare a 27 mesi (70 dB-HL, bilaterale) quando è stato richiesto un impianto cocleare. Per i restanti 17/18 (94,4%) neonati, i risultati di un secondo ABR sono stati i seguenti: a un'età media di 8,45 ± 3,7 (DS) mesi, la SHNL era ancora presente in 6/18 neonati - moderata in due (entrambi bilaterali) e lieve in quattro (1/4 bilaterale). Un terzo ABR è stato eseguito a un'età media di

13,0 ± 8,2 (DS) mesi, di nuovo con 2/6 risultati anomali: 1 moderato e 1 lieve (entrambi bilaterali). A un'età media di 17,0 ± 2,83 (DS) mesi (quarto ABR), 1/2 presentava un lieve SNHL monolaterale che si è normalizzato al primo esame audiometrico condizionato. L'audiometria con rinforzo visivo e gli esami audiometrici condizionati hanno confermato la soglia uditiva normale di tutti i 17 bambini fino a un'età media di 51 ± 12,6 (DS) mesi.

Nel complesso, la prevalenza di SNHL "vera" nella nostra popolazione era del 1,8 %, intervallo di confidenza al 95% [CI] = 0,06-12,30%. PPV e LH+ di un ABR anomalo (qualsiasi grado) alla prima valutazione nel predire SNHL "vera" erano rispettivamente del 7,14%, CI = 0,18-33,90% e 3,23, CI = 2,06-5,08%. I dati demografici, i risultati, il BSID-III e l'analisi statistica sono riassunti nella Tabella 1.

Tabella 1. Dati demografici, statistica, valutazione BSID-III

CMV asintomatici (%)	18 SNHL (32.7%)	37 NO SNHL (67.3%)	pvalue ^a
Infezionematerna			
periconcezionale (%)	1 (7.1)	3 (6.9)	1.000 ^b
I Trimestre (%)	5 (28.6)	9 (34.5)	
II Trimestre (%)	7 (35.7)	11 (31.0)	
III Trimestre (%)	5 (28.6)	14 (27.6)	
Peso allanascita (grammi)	3240 ± 355 ^c	3144 ± 476 ^c	0.745 ^d
Età gestazionale (settimane)	38.5 ± 1.32 ^c	38.9 ± 1.32 ^c	0.982 ^d
Età al primo ABR (mesi)	3,35 ± 2.3 ^c	5,8 ± 2,6 ^c	0.005 ^d
Età al BSID-III (mesi)	18.0 ± 7.85 ^c	13,4 ± 5,6 ^c	0.047 ^d
Composite Cognitive score	106.66 ± 8.45 ^c	106.2 ± 8.2 ^c	0.956 ^d
Composite Language score	100.5 ± 9,1 ^c	103.44 ± 9.7 ^c	0.191 ^d
Composite Motor score	99.1 ± 9.8 ^c	96.84 ± 9.7 ^c	0.299 ^d

Abbreviazioni: CMV: Citomegalovirus; SNHL: sensorineural hearing loss; ABR: Auditory Brainstem Response; BSID-III: Bayley Scales of Infant Development-III Edition

^a: pvalue ≤ 0.05 è stato considerato per la significatività statistica

^b: Fisher's exact test

^c: Mean ± Standard Deviation (SD)

^d: Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Discussione

L'ultimo consensus pubblicato in letteratura, cambia l'approccio verso la definizione di infezione congenita da CMV sintomatica, i ne-

onati che presentano come unico sintomo un "Fail" al primo step di screening uditivo eseguito con OAE sono considerati sintomatici e

quindi candidabili a una terapia antivirale (Le-ruez-Ville 2024, Kimberlin 2024). Rimane tuttavia incerto l'approccio da proporre a quei pazienti che pur con un risultato "pass" alle OAE hanno alle indagini più avanzate (ABR) una ipoacusia di qualsiasi grado.

Lo scopo del nostro studio era di indagare l'evoluzione uditiva di quei bambini (non sottoposti a trattamento antivirale) che avevano una risposta ABR anomala/assente in combinazione con un "pass" alle OAE. Quindi, per evidenziare le evoluzioni della soglia uditiva nel tempo, abbiamo scelto di considerare la soglia dell'orecchio peggiore per la classificazione della gravità della SNHL. Nella nostra popolazione, la SNHL al primo ABR ha colpito circa 1/3 dei neonati, sebbene in oltre il 90% dei casi la soglia uditiva sia migliorata spontaneamente nel tempo (SNHL "maturativa") e solo un bambino su 55 neonati asintomatici abbia sviluppato una "vera" SNHL. Il basso LH+ sottolinea che un primo test ABR anomalo (di qualsiasi grado) ha un piccolo effetto sull'aumento della probabilità di una "vera" SNHL. Il nostro studio dimostra che una SNHL isolata alla nascita con un risultato "pass" alle otoemissioni può migliorare in assenza di trattamento antivirale e fornisce prove statisticamente significative (Tabella 1) che più tardi viene eseguito il primo ABR e maggiore è la possibilità che l'ABR sia normale, dimostrando quindi di per sé l'esistenza di un ritardo di maturazione in questa popolazione. La presenza di un ritardo fisiologico di maturazione delle vie uditive nei neonati e nei bambini è già stata evidenziata in studi precedenti (Turchetta 2012, Psarommatis 2017), con conseguenze sui risultati dell'ABR (Singh 2023) e dei potenziali evocati uditivi corticali (Wunderlich 2006). È stata descritta la possibilità di un miglioramento spontaneo delle soglie uditive nei neonati con infezione da cCMV. Dahle e colleghi (2000) hanno dimostrato che un miglioramento delle soglie uditive può verificarsi fino al 47,9% dei neonati con infezione asintomatica, ma in questi casi non è stata analizzata alcuna relazione con i risultati delle OAE. Foulon e colleghi nel 2012 hanno riportato una completa normalizzazione delle soglie uditive nel 35% dei neonati con infezione asintomatica da cCMV ma non è stata ricercata alcuna correlazione con i risultati delle OAE. Pasternak e colleghi (2018),

in uno studio retrospettivo su 59 neonati con infezione da cCMV e SNHL isolato che hanno ricevuto un trattamento antivirale prolungato, hanno segnalato un miglioramento del 68,6% delle orecchie affette da ipoacusia durante il follow-up (il 96,3% è tornato a un udito normale). Il nostro studio conferma che una maturazione ritardata delle vie uditive, piuttosto che una SNHL "vera", influisce sull'esito uditivo di quei neonati che mostrano un OAE "pass" alla nascita. I nostri risultati sono in accordo con Foulon e colleghi (2015) secondo cui, tra 18 bambini con problemi di udito su una coorte di 206 neonati infetti da cCMV, non è stato possibile rilevare OAE in nessuno dei casi; gli autori hanno concluso che la neuropatia uditiva non sembra essere una caratteristica dell'infezione da cCMV. Royackers e colleghi (2011), descrivono solo un caso (su settanta bambini infetti da cCMV) di neuropatia uditiva in un'infezione sintomatica che, come nella nostra esperienza, si è spontaneamente risolta nel tempo.

Se ci affidiamo esclusivamente al test ABR per valutare l'ipoacusia isolata alla nascita, questo potrebbe includere una percentuale variabile di casi "maturativi" che si risolvono spontaneamente nel tempo. Inoltre, prima eseguiamo l'ABR, più alta è la percentuale di casi di SNHL "maturativi" (Tabella 1) e, in quest'ottica, la finestra temporale limitata per decidere se la terapia deve essere eseguita, entro 28 giorni di vita (Pata 2023), può aumentare ulteriormente l'importanza di questa evidenza. In base ai nostri risultati e alla letteratura pubblicata che indica che la "vera" SNHL dovuta a neuropatia uditiva è un evento raro, crediamo che il test OAE possa rappresentare un test semplice e utile per discriminare i casi di SNHL "maturativi" che probabilmente si risolveranno senza terapia antivirale. Il trattamento antivirale dei neonati infetti da cCMV con neuropatia uditiva isolata alla nascita non è supportato dai nostri dati in cui era attribuibile a un ritardo di maturazione in quasi tutti i casi. Sebbene basato su un numero esiguo di casi, il punto di forza del nostro lavoro è la popolazione altamente selezionata inclusa, evitando distorsioni dovute a fattori aggiuntivi che potrebbero influenzare l'esito audiologico. Ciò ci ha consentito di stabilire, sebbene retrospettivamente, il peso della SNHL dovuta a un ritardo di maturazione.

Una debolezza di questo studio è la mancanza di una valutazione ABR sistematica. Ciò ci ha impedito di stimare in modo accurato il peso della SNHL alla nascita; infatti, potremmo aver perso alcuni casi di SNHL alla nascita risolti prima del primo ABR. Tuttavia, i casi di SNHL sono stati diagnosticati a un'età media di 3 mesi, suggerendo quindi che una forma congenita di SNHL potrebbe essere coinvolta nella stragrande maggioranza di questi casi.

Un ulteriore obiettivo del nostro studio era valutare se la SNHL "maturativa" potesse influenzare i domini dello sviluppo. Quando i domini cognitivo, linguistico e motorio sono stati studiati tramite BSID-III, non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi (Tabella 1), suggerendo quindi che un ritardo della maturazione delle vie uditive non influenza questi domini. Il ruolo della valutazione neuropsichiatrica in questi pazienti è sicuramente un argomento di sempre maggiore attualità (Smyrli 2024). Tuttavia, la validità dei nostri risultati potrebbe essere parzialmente compromessa da durate significativamente diverse del follow-up Bayley

III tra i due gruppi (Tabella 1); una maggiore preoccupazione per i genitori di bambini a cui è stata diagnosticata la SNHL potrebbe spiegare la maggiore conformità alle valutazioni Bayley III programmate in questo gruppo.

Conclusione

Una maturazione ritardata delle vie uditive dovrebbe essere presa in considerazione quando si valutano neonati infetti da cCMV con SNHL isolato con risultato "pass" alle oto-emissioni alla nascita. I nostri risultati, consigliano grande cautela nel decidere di somministrare un trattamento antivirale in questi casi, perché ciò potrebbe portare a un trattamento non necessario di una SNHL maturativa e spontaneamente in risoluzione. Sono necessari studi prospettici per corroborare i nostri risultati.

Conflitti di interesse

Gli autori non hanno conflitti di interessi

Bibliografia

- Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 4):S178-81.
- Chen MM, Oghalai JS. Diagnosis and Management of Congenital Sensorineural Hearing Loss. *Curr Treat Options Pediatr* 2016;2:256-65.
- Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283-90.
- Foulon I, Naessens A, Faron G, et al. Hearing thresholds in children with a congenital CMV infection: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:712-7.
- Foulon I, Vleurinck L, Kerkhofs K, et al. Hearing configuration in children with cCMV infection and proposal of a flow chart for hearing evaluation. *Int J Audiol* 2015;54:714-9.
- Gana N, Hultuță I, Cătănescu MS, Apostol LM, et al. Congenital Cytomegalovirus-Related Hearing Loss *Audiol Res*. 2024 Jun 16;14(3):507-517. doi: 10.3390/audiolres14030043.
- Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr* 2010;99:509-15.
- Kimberlin DW, Aban I, Peri K, Nishikawa JK, et al. Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2024 May;268:113934. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.113934.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933-43.
- Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillier D, Blazquez-Gamero, D et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECI) *Lancet Reg Health Eur*, 2024 Apr 1;40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. eCollection 2024 May.

- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1205-13.
- Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G. Maturazione delle vie uditive in relazione alle metodiche ERA. *Audiologia Italiana*.XI;1994;193-210.
- Pasternak Y, Ziv L, Attias J, et al. Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. *J Pediatr*. 2018;199:166-170.
- Pata D, Buonsenso D, Turriziani-Colonna A, Salerno G, et al. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection: A Review of the Literature. *Children (Basel)*. 2023 Jul 19;10(7):1246. doi: 10.3390/children10071246.
- Psarommatis I, Voudouris C, Kapetanakis I, et al. Recovery of Abnormal ABR in Neonates and Infants at Risk of Hearing Loss. *Int J Otolaryngol* 2017;2017:7912127.
- Psarommatis I, Florou V, Fragkos M, et al. Reversible auditory brainstem responses screening failures in high risk neonates. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:189-96.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e177-e88.
- Royackers L, Christian D, Frans D, et al. Hearing status in children with congenital cytomegalovirus: up-to-6-years audiological follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:376-82.
- Singh S, Maheshwari A, Boppana S. CMV-induced Hearing Loss. *Newborn (Clarksville)*. 2023 Oct-Dec;2(4):249-262. doi: 10.5005/jp-journals-11002-0081.
- Sininger YS, Abdala C, Cone-Wesson B. Auditory threshold sensitivity of the human neonate as measured by the auditory brainstem response. *Hear Res* 1997;104:27-38.
- Smyrli A, Raveendran V, Walter S, Pagarkar W, et al. What are the neurodevelopmental outcomes of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection at birth? A systematic literature review *Rev Med Virol*. 2024 Jul;34(4):e2555. doi: 10.1002/rmv.2555.
- Turchetta R, Orlando MP, Cammeresi MG, et al. Modifications of auditory brainstem responses (ABR): observations in full-term and pre-term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1342-7.
- Vicente M, Carocha AI, Rijo C, Cohen Á, Martins ML. Cytomegalovirus congenital infection: long-term outcomes in a valganciclovir treated population. *J Perinat Med*. 2024 Jul 1. doi: 10.1515/jpm-2023-0535. Online ahead of print.
- Wunderlich JL, Cone-Wesson BK, Shepherd R. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. *Hear Res* 2006;212:185-202.