

# Infezione congenita da citomegalovirus ed ipoacusia: screening mirato o screening universale?

V. Gambacorta<sup>1</sup>, G. Ricci<sup>1</sup>, F. Korsch<sup>1</sup>, E. Orzan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione di Otorinolaringoiatria, Università di Perugia

<sup>2</sup> Unità di Audiologia e Otorinolaringoiatria, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

## Abstract

**Razionale** - L'infezione da citomegalovirus (CMV) è l'infezione congenita più comune, con una prevalenza dello 0,3-1,2% nei paesi industrializzati. Il CMV è anche la causa non genetica più frequente di ipoacusia permanente nei bambini, con una incidenza dello 0,2-2%. Non è stato istituito un programma di screening universale perché non esiste una terapia prenatale o un vaccino per contrastare il CMV e molti pazienti con CMV congenito (cCMV) non mostrano sequele anche in assenza una terapia specifica. In caso di fallimento dello screening audiologico neonatale, i protocolli attualmente in uso includono un test su campione biologico per cercare il cCMV. L'obiettivo di questo articolo è analizzare i pro e i contro dei vari approcci di screening per il cCMV e fornire una panoramica critica dell'argomento utilizzando la letteratura più recente e analizzando i risultati preliminari di uno studio pilota condotto presso l'università degli studi di Perugia in cui una coorte di pazienti è stata sottoposta a screening universale del cCMV. **Materiali e metodi** - È stata effettuata una revisione narrativa della letteratura scientifica più recente nazionale e internazionale sullo screening del cCMV. **Risultati** - Le attuali procedure includono la ricerca del CMV nelle urine o nella saliva entro le tre settimane di vita, in seguito a un esito positivo (refer) allo screening audiologico neonatale nell'ambito dei programmi di screening e identificazione precoce delle ipoacusie neonatali. Questo metodo consente di identificare rapidamente l'infezione da CMV nei neonati con ipoacusia isolata già presente alla nascita. Tuttavia, non è possibile identificare la percentuale di ipoacusia correlata al CMV che si verifica post-natale o tardivamente nell'infanzia. Un screening universale del cCMV combinato con uno screening audiologico sarebbe vantaggioso per identificare tutti i bambini con infezione da cCMV, incluso il 10%-15% dei bambini asintomatici alla nascita che potrebbero subire danni uditivi permanenti in seguito. Una delle maggiori sfide per la creazione di uno screening universale del cCMV è la mancanza di chiarezza sui costi di applicazione e sulla sensibilità e sulla specificità del test CMV. **Conclusioni** - Sono necessarie strategie volte ad individuare i bambini con infezione congenita da CMV che possono sviluppare ipoacusia a insorgenza tardiva. È auspicabile l'istituzione di uno screening neonatale universale per garantire che i bambini affetti da cCMV vengano riconosciuti tempestivamente e sottoposti ad una stretta sorveglianza audiologica e ad un trattamento precoce alla comparsa dei primi sintomi uditivi.

**Keywords:** CMV congenito, ipoacusia, screening universale

## Introduzione

L'infezione da citomegalovirus (CMV) è l'infezione congenita più comune, con una prevalenza dello 0,3-1,2% nei paesi industrializzati. È anche la causa non genetica più frequente di ipoacusia permanente nei bambini, con una incidenza dello 0,2-1,2%. L'infezione congenita da CMV (cCMV) può manifestarsi con segni e sintomi come: petecchie, ittero, microcefalia, epatosplenomegalia, ascite, ipotonia, iperattività, ipertono, ipereccitabilità o con-

vulsioni ed ipoacusia. Può essere associata ad alterazioni nei test di laboratorio come trombocitopenia, ipertransaminasemia o iperbilirubinemia diretta. Inoltre, possono verificarsi variazioni nel parenchima cerebrale come calcificazioni, pseudocisti, ventricolomegalia, alterazioni della sostanza bianca e ipoplasia cerebellare (1). I bambini affetti da cCMV sono sintomatici tra il 10-15% e spesso sviluppano sequele successive (2); Di questi dal 33 al 65%

dei pazienti sono affetti da ipoacusia neurosensoriale (3). La maggior parte dei pazienti affetti da cCMV (circa il 90%) non mostra sintomi alla nascita. L'ipoacusia da cCMV può essere quindi difficile da identificare perché può presentarsi con differenti caratteristiche: lieve, fluttuante o progressiva (4).

Attualmente non è stato istituito un programma di screening universale perché non esiste una terapia prenatale o un vaccino per contrastare il CMV e molti pazienti con cCMV non manifestano sequele anche in assenza una terapia specifica. I protocolli attualmente in uso prevedono la ricerca di CMV-DNA attraverso test molecolari su campioni biologici (saliva, sangue o urine) entro i primi 21 giorni di vita dopo un esito positivo (refer) allo screening audiologico neonatale. Pertanto, l'effettiva incidenza del cCMV è ancora non completamente conosciuta.

Tuttavia, è stato dimostrato che terapie come protesizzazione acustica, terapia logopedica e altre terapie migliorano l'outcome nei bambini affetti da ipoacusia neurosensoriale associata al cCMV, se instaurate tempestivamente (5). Secondo recenti studi, una diagnosi precoce di infezione da cCMV può aiutare a prevenire sequele ad insorgenza più tardiva, come forme di disabilità associate all'ipoacusia bilaterale (6). È pertanto sempre acceso il dibattito su come individuare nel modo più efficace i bambini senza segni clinici di cCMV.

Attualmente, i metodi utilizzati prevedono l'analisi di campioni di saliva, sangue o urine entro i 21 giorni di vita. Infatti, un riscontro di positività al cCMV oltre questa finestra temporale potrebbe indicare una condizione acquisita piuttosto che congenita, che in realtà non è correlata all'ipoacusia (7). Tradizionalmente, l'isolamento e la coltura virale dall'urina o dalla saliva hanno da sempre rappresentato lo standard per la diagnosi dell'infezione da cCMV (8). Sono stati segnalati però test falsi positivi per la saliva e pertanto qualsiasi risultato positivo utilizzando come campione la saliva deve essere sempre confermato dal rilevamento del CMV nelle urine. (9) Come già affermato, circa il 90% dei nuovi nati con cCMV sono asintomatici alla nascita. Tuttavia, un programma di screening universale del cCMV sarebbe vantaggioso per questi pazienti perché potrebbe insorgere un'ipoacusia

progressiva o tardiva nei primi anni di vita. Questo approccio, ancora in discussione in Italia, è stato adottato negli Stati Uniti, in più di dieci stati avendo ottimi riscontri. L'obiettivo di questo articolo è quello analizzare i pro e i contro dei vari approcci di screening per il cCMV al fine di fornire una panoramica critica dell'argomento utilizzando la letteratura più recente e analizzando i risultati preliminari di uno studio pilota condotto presso l'università degli studi di Perugia in cui una coorte di pazienti è stata sottoposta a screening universale del cCMV.

## Materiali e metodi

È stata effettuata una revisione narrativa della letteratura scientifica più recente nazionale e internazionale sullo screening del cCMV. La ricerca bibliografica è stata eseguita utilizzando il motore di ricerca PubMed, considerando pubblicazioni nell'arco temporale tra il 2000 e il 2022. Le parole chiave utilizzate sono state le seguenti: "Congenital CMV" [MeSH Terms], "Congenital CMV screening" [MeSH Terms], "Congenital CMV targeted screening" [MeSH Terms], "Congenital CMV universal screening" [MeSH Terms]. Abbiamo valutato i dati dello screening universale del cCMV condotto in una coorte di pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale dell'Azienda Ospedaliera di Perugia dall'anno 2018 all'anno 2023. Tutti i bambini hanno eseguito alla nascita il test molecolare sulle urine per la ricerca del cCMV.

## Risultati

### Screening mirato

Le attuali procedure includono la ricerca del CMV nelle urine o nella saliva entro le tre settimane di vita, in seguito a un esito positivo (refer) allo screening audiologico neonatale nell'ambito dei programmi di screening e identificazione precoce delle ipoacusie neonatali. In aggiunta ai programmi di screening audiologici universali già disponibili, offre numerosi vantaggi organizzativi ed economici ed è ben accettato dai genitori dei piccoli pazienti (10). Questo metodo mirato consente di identificare precocemente l'infezione da CMV

nei neonati con ipoacusia isolata (11). Questo metodo viene utilizzato su larga scala, in particolare in alcuni ospedali e stati negli Stati Uniti (12). In paesi come Regno Unito, Belgio ed Australia, sono stati sperimentati anche test mirati su neonati sottoposti a test audiologici aggiuntivi (dopo aver fallito lo screening uditivo di routine) con un discreto successo (13). Lo screening mirato per il cCMV si basa sui risultati dello screening audiologico neonatale universale a cui vengono sottoposti tutti i nuovi nati. Quindi, questo metodo, seppur perfezionabile, rappresenta un buon compromesso tra funzionalità e costi (14-15). William e coll. confermano questa prospettiva e sottolineano che la maggior parte delle madri accetta questo approccio, senza influenzare significativamente il loro livello di ansia associato all'esame (16). Tuttavia, nonostante i vantaggi appena enunciati, in letteratura c'è un consenso unanime riguardo il principale svantaggio legato all'utilizzo dello screening mirato: questo comporta il mancato riconoscimento della percentuale di ipoacusie correlate al cCMV insorte subito dopo la nascita o più tardivamente durante l'infanzia (10,14). Nello specifico, è stato stimato che uno screening mirato potrebbe perdere circa il 64% dei bambini con ipoacusia causata da infezione congenita da CMV (17). In caso di sospetto di ipoacusia, attualmente è di prassi eseguire test per il riscontro di cCMV. Tuttavia, poiché spesso si giunge alla diagnosi di ipoacusia dopo 21 giorni di vita, questi esami vengono svolti tardivamente.

Ari-Even Roth e coll. affermano che i bambini che risultano positivi al cCMV e che quindi sono sottoposti a follow-up audiologico, potrebbero trarre beneficio da una riabilitazione all'ascolto precoce in caso di insorgenza di ipoacusia tardiva, visto che attualmente non vi è evidenza che i trattamenti antivirali migliorino l'outcome (11). Secondo Fowler et coll., è necessario sviluppare un metodo mirato al miglioramento dell'identificazione delle ipoacusie neonatali associate a cCMV (18). L'ipoacusia associata al cCMV si sviluppa tipicamente in maniera tardiva durante l'infanzia. Non raggiungere una diagnosi adeguata, perdendo quindi un intervento riabilitativo uditivo e comunicativo tempestivo, ha effetti sociali, educativi ed economici significativi (19). Da un punto di vista di otorinolaringo-

iatrico pediatrico, lo screening mirato è utile ma non completo perché perde quei bambini che passano il primo test di screening audiologico neonatale (20). Di conseguenza, soddisfa alcuni ma non tutti i requisiti dell'OMS per un test di screening efficace (15).

## Screening universale

Lo screening universale del cCMV neonatale riconosce il CMV-DNA su campioni di saliva, urina e sangue su tutti i neonati entro i primi 21 giorni di vita. Ha il vantaggio di identificare tutti i bambini con infezione da cCMV, compreso il 10%-15% dei bambini asintomatici che potenzialmente potrebbero sviluppare ipoacusia in seguito (10, 14, 17). Secondo alcuni autori, sia lo screening mirato che lo screening universale sono entrambi convenienti dal punto di vista economico, ma il secondo può offrire maggiori possibilità di cure complete ed efficaci (21), mentre altri autori sostengono che lo screening universale sia addirittura più vantaggioso se si considerano le spese totali sostenute durante l'arco della vita di un paziente con un'ipoacusia non diagnosticata in tempo (19). Nella loro analisi, Peterson e coll. (22) sottolineano che lo screening per i soggetti asintomatici affetti da cCMV è tempo-dipendente per due motivi:

a) un risultato positivo non può essere distinto in modo univoco da un'infezione da CMV acquisita se non viene eseguito entro i 14-21 giorni di vita;

b) Lo screening precoce del cCMV nel periodo neonatale è fondamentale a causa della disponibilità e dell'urgenza del trattamento.

Considerando che circa il 50% dei bambini con ipoacusia neurosensoriale associata al cCMV svilupperà progressivamente l'ipoacusia e che molti di questi bambini non sono sintomatici alla nascita, risultando quindi PASS allo screening audiologico neonatale, uno dei grandi vantaggi dello screening universale del cCMV sarebbe la diagnosi precoce di eventuali danni uditivi in questa popolazione. Questo potrebbe consentire un trattamento rapido e l'accesso a uno sviluppo del linguaggio e della comunicazione più precocemente rispetto ai protocolli attuali. Il compito dello screening universale sarebbe quello di identificare i bambini asintomatici infetti, monitorando lo sviluppo di ipoacusie tardive

e garantendo un follow-up adeguato. I protocolli di screening audiologico attualmente esistenti non identificherebbero questo tipo di ipoacusia (15, 20). La letteratura è piena di dibattiti su quanto sia necessario avviare un programma di screening del cCMV e su quanto il trattamento precoce possa migliorare gli outcome dei piccoli pazienti affetti da ipoacusia. Dato l'impatto significativo che il cCMV ha sulla salute e sull'economia, qualsiasi strategia che promuove la diagnosi precoce e consente l'inizio rapido di interventi farmacologici e non farmacologici può portare a risultati migliori e dovrebbe essere incoraggiata.

Gli svantaggi riconducibili all'implementazione di uno screening universale del cCMV sono principalmente legati ai costi di introduzione. Park e coll. (17) hanno stimato che l'identificazione di un caso di infezione da cCMV attraverso uno screening universale costerebbe da 2000 a 10.000 dollari, mentre mediante uno screening mirato costerebbe da 566 a 2832 dollari. L'identificazione di un caso di ipoacusia dovuta a cCMV richiede 27.460 dollari per lo screening universale e 975 dollari per lo screening mirato. Il calcolo è stato fatto assumendo che i costi di screening variano da 10 \$ a 50 \$ per caso e sono difficilmente trasferibili in Italia. Pertanto, sarebbe utile valutare i costi effettivi in Italia per fare una stima accurata della fattibilità dell'attuazione di questo screening anche nel nostro Paese.

Lo screening universale consentirebbe di identificare precocemente i bambini a rischio di ipoacusia isolata associata al cCMV. Purtroppo, il trattamento con la terapia antivirale rimane controverso e attualmente sono in corso studi clinici volti ad identificarne l'efficacia (20). Lo screening universale del cCMV sarebbe vantaggioso per 3 neonati su 10.000, ma esporrebbe 20 volte più neonati a follow-up audiologici non necessari e, potenzialmente, all'uso off-label di farmaci antivirali nei casi di cCMV asintomatico (15). Infatti, come già sottolineato, la maggior parte delle infezioni da cCMV non presenta sintomi o non ha sequele a lungo termine. Inoltre, il fattore psicologico non deve essere sottovalutato, ovvero l'ansia emotiva che i genitori provano quando vedono i loro figli sottoposti a questo test di screening.

Infine, Ladawna et coll. osservano che, tra gli ostacoli all'attuazione dello screening universale, vi sono una scarsa accuratezza diagnostica dei test su campioni ematici e complessità logistiche nella raccolta di campioni di urina o salivari da tutti i neonati (15). Pertanto, non soddisfacendo completamente i criteri stabiliti da Wilson e Jungner, anche questo potrebbe ostacolare la creazione di uno screening universale del cCMV.

## La nostra esperienza

Abbiamo condotto uno studio pilota, analizzando i dati dello screening universale del cCMV condotto in una coorte di pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva Neonatale dell'AOU di Perugia dall'anno 2018 all'anno 2023. Tutti i bambini hanno eseguito alla nascita il test molecolare sulle urine per la ricerca del cCMV. Su 2775 neonati sono stati riscontrati 37 bambini positivi al cCMV (test eseguito al primo giorno di vita). I pazienti, in considerazione del fattore di rischio audiologico rappresentato dal cCMV, sono poi stati sottoposti a screening audiologico con l'esecuzione di Otoemissioni evocate acustiche evocate da transienti (TEOAE) ed ABR automatico (A-ABR). Dei 37 positivi solo 4 sono risultati REFER allo screening audiologico neonatale, e a successivi approfondimenti non hanno mostrato una ipoacusia. Ad oggi Nessuno di questi 4 pazienti ha sviluppato una ipoacusia. I 33 che risultavano pass allo screening audiologico neonatale sono stati inseriti nel protocollo di sorveglianza e, di questi, 3 hanno sviluppato una ipoacusia attualmente in trattamento. I dati preliminari del nostro studio, anche se da ampliare e da approfondire, ci hanno dimostrato l'importanza dell'esecuzione di uno screening audiologico universale del cCMV. Grazie a tale approccio è stato possibile inserire i bambini positivi al cCMV in un percorso di sorveglianza audiologica, identificando precocemente e trattando tempestivamente i 3 pazienti affetti da ipoacusia, che altrimenti essendo risultati PASS allo screening audiologico neonatale sarebbero andati persi.

## Conclusioni

Non c'è dubbio che uno screening mirato del cCMV faccia sì che i neonati infetti asin-

tomatici non vengano riconosciuti, il che può portare a complicanze e sequele progressive o dall'insorgenza tardiva. Attualmente non esistono cure preventive disponibili per le donne che vanno incontro ad infezione da CMV durante la gravidanza. Quindi, l'unica opzione reale per identificare i neonati infetti è sottoporli a uno screening neonatale universale. In questo articolo, vogliamo sottolineare l'importanza della creazione di protocolli per identificare i bambini con infezione congenita da CMV che hanno un elevato rischio di sviluppare una ipoacusia a insor-

genza tardiva. È, inoltre, necessario trovare la metodica più precisa per identificare il cCMV tra quelle disponibili attualmente. Per concludere, è auspicabile l'istituzione di uno screening neonatale universale per garantire che i bambini affetti da CMV vengano riconosciuti rapidamente, sottoposti a una stretta sorveglianza audiologica e ad un trattamento precoce quando compaiono i primi sintomi uditivi. Pertanto, eseguire una revisione sistematica completa sarà utile per approfondire e confermare i dati preliminari presentati in questo articolo.

## Bibliografia

- Pedicino R, Stolfi S. Manuale di Infettivologia neonatale. 2016.
- De Vries JJC, Van Zwet EW, Dekker FW, Kroes ACM, Verkerk PH, Vossen ACTM. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: A population-based prediction model. *Rev Med Virol* 2013;23(4):241-9. doi: 10.1002/rmv.1744.
- Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, et al. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(6):515-20. doi: 10.1097/INF.0b013e318198c724.
- Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al.; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2017; 139(3):e20162610. doi: 10.1542/peds.2016-2610.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
- Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, Ceccarelli M, Ranno O, Valentini P. Congenital cytomegalovirus infection: Current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16 (7):919-35.
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17(4):253-76. doi: 10.1002/rmv.535.
- Marsico C, Kimberlin DW. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* (2017) 43:38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8
- Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussières L, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis.* (2017) 65:398-404. doi: 10.1093/cid/cix337
- Beswick R, David M, Higashi H, et al. Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. *J Paediatr Child Health* 2019;55(11):1381-8. doi: 10.1111/jpc.14428.
- Ari-Even Roth D, Lubin D, Kuint J, et al. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns who fail hearing screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(6):F519-24. doi: 10.1136/archdischild-2016-311859.
- Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. *Pediatrics.* (2017) 139:e20160789. doi: 10.1542/peds.2016-0789



- Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G, et al. Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. *J Paediatr Child Health*. (2019) 55:1381–8. doi: 10.1111/jpc.14428
- Diener ML, Zick CD, Browning McVicar S, Boettger J, Park AH. Outcomes from a hearing- targeted cytomegalovirus screening program. *Pediatrics* 2017;139(2):e20160789. doi: 10.1542/peds.2016-0789.
- Gievers LL, Holmes AV, Loyal J, et al. Ethical and public health implications of targeted screening for congenital cytomegalovirus. *Pediatrics* 2020;146(1):e20200617. doi: 10.1542/peds.2020-0617.
- Williams E, Kadambari S, Berrington JE, et al. Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(3):F230-6. doi: 10.1136/archdischild-2013-305276.
- Park AH, Shoup AG. Should infants who fail their newborn hearing screen undergo cytomegalovirus testing? *Laryngoscope* 2018;128(2):295-6. doi: 10.1002/lary.26819.
- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, et al.; CHIMES Study. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics* 2017;139(2):e20162128. doi: 10.1542/peds.2016-2128.
- Gantt S, Goldfarb D, Dionne F, Bulman D, Menlove Doutre S. Letter to editor: In reference to should infants who fail their newborn hearing screen undergo cytomegalovirus testing? *Laryngoscope* 2018;128(7):E267. doi: 10.1002/lary.27032.
- Hilditch C, Liersch B, Spurrier N, Callander EJ, Cooper C, Keir AK. Does screening for congenital cytomegalovirus at birth improve longer term hearing outcomes? *Arch Dis Child* 2018;103(10):988-92. doi: 10.1136/archdischild-2017-314404.
- Lu C, Tsao P, Ke Y, et al. Concurrent hearing, genetic, and cytomegalovirus screening in newborns, Taiwan. *J Pediatr* 2018;199:144-150.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.064.
- Peterson J, Nishimura C, Smith R. Genetic testing for congenital bilateral hearing loss in the context of targeted cytomegalovirus screening. *Laryngoscope* 2020;130(11):2714-8. doi: 10.1002/lary.28536.