

Fattori predittivi per l'ipoacusia nell'infezione congenita da citomegalovirus.

Lucia B. Musumano¹, Virginia Corazzi¹, Andrea Migliorelli¹, Laura Negossi¹, Francesco Stomeo¹, Andrea Ciorba¹

¹ENT and Audiology Unit, Department of Neurosciences and Rehabilitation, University of Ferrara

Riassunto

Obiettivi: Il presente studio mira a descrivere un campione di pazienti affetti da infezione congenita da Citomegalovirus (CMV), con particolare riferimento ai dati audiologici e neurologici/neuroradiologici.

Metodi: Studio retrospettivo su 25 soggetti con infezione congenita da CMV (sintomatica e asintomatica), seguiti presso il Servizio di Audiologia dell'Ospedale Sant'Anna (Ferrara). Sono stati raccolti i seguenti dati: infezione materna da CMV (primaria o non primaria), tempo di infezione in utero, segni e/o sintomi sistemici o anomalie degli esami di laboratorio dovuti all'infezione congenita da CMV e segni e/o sintomi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale alla nascita. Inoltre, è stato eseguito uno studio dell'imaging cerebrale dei pazienti sintomatici, analizzando gli esami di ecografia cerebrale e risonanza magnetica (RM) encefalica. **Risultati:** 14 soggetti con infezione congenita di tipo asintomatico e 11 di tipo sintomatico. 18/25 (72%) pazienti hanno sviluppato ipoacusia neurosensoriale (8 tra i soggetti asintomatici e 10 tra quelli sintomatici). Sono stati identificati 3 casi di ipoacusia neurosensoriale late-onset in pazienti asintomatici. 6/11 soggetti con infezione sintomatica presentavano segni e/o sintomi neurologici alla nascita. Le anomalie neuroradiologiche più frequentemente rilevate sono state: ventricolomegalia, lesioni cistiche/psuedocistiche, alterazioni della sostanza bianca, vasculopatia lenticulostrciata. **Conclusioni:** I pazienti sintomatici hanno presentato una maggior frequenza di ipoacusia neurosensoriale, tuttavia anche i soggetti asintomatici sono a rischio di svilupparla. Risulta opportuna la presa in carico audiologica di tutti i pazienti identificati alla nascita con infezione congenita da CMV. Più della metà dei pazienti sintomatici ha presentato segni e/o sintomi neurologici alla nascita e l'analisi dell'imaging cerebrale ha evidenziato anomalie neuroradiologiche ricorrenti nell'infezione congenita da CMV.

Parole chiave: ipoacusia congenita, screening audiologico neonatale, citomegalovirus, infezione congenita, imaging cerebrale

Abstract

Objectives: The aim of the present study aims is to describe a sample of patients with congenital cytomegalovirus (cCMV) infection, particularly focusing on audiological and neurological/neuroradiological data. **Methods:** Retrospective study on a sample of 25 subjects with cCMV infection (symptomatic and asymptomatic), followed at the Audiology Service of the Sant' Anna Hospital (Ferrara). The following data were collected: maternal CMV infection (primary versus non-primary), time of in-utero infection, systemic signs and/or symptoms or laboratory tests anomalies due to cCMV infection, and signs and/or symptoms of central nervous system involvement at birth. In addition, a brain imaging analysis was performed among symptomatic patients, evaluating the available brain ultrasonography and encephalic Magnetic Resonance Imaging (MRI) exams. **Results:** 14 patients presented asymptomatic cCMV infection, while 11 symptomatic infection. 18/25 (72%) patients developed sensorineural hearing loss (SNHL) - 8 patients in the asymptomatic group and 10 patients in the symptomatic one. 3 cases of late-onset SNHL were identified in asymptomatic patients. 6/11 subjects with symptomatic infection showed neurological signs and/or symptoms at birth. Ventriculomegaly, cystic/psuedocystic lesions, white matter abnormalities, and lenticulostriate vasculopathy were the most frequent neuroradiologic anomalies found among symptomatic patients. **Conclusions:** SNHL occurred more frequently in the symptomatic group. Asymptomatic patients remain at risk to develop SNHL, too. Therefore, the referral to Audiology Center of all newborns with a diagnosis of cCMV infection at birth should be recommended. More than half of symptomatic patients showed neurological signs and/or symptoms at birth; brain imaging analysis showed recurrent neuroradiological abnormalities in congenital CMV infection.

Keywords: congenital hearing loss, newborn hearing screening, cytomegalovirus, congenital infection, brain imaging

Introduzione

L'infezione da Citomegalovirus (CMV) è l'infezione più frequente al mondo con una prevalenza di 0.15-0.51% in Italia, secondo i dati riportati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'infezione congenita da CMV è la più frequente causa non genetica di ipoacusia neurosensoriale permanente infantile, nonché la più frequente causa infettiva di disabilità neurologica, psicomotoria e cognitiva (Demmler-Harrison 2016).

Il CMV è l'herpesvirus umano 5 (HHV5), un virus a DNA che viene trasmesso tramite contatto interumano diretto o indiretto mediante liquidi biologici (Manicklal et al. 2013). La trasmissione materno-fetale avviene a causa di infezioni materne primarie nel primo trimestre di gravidanza nel 30-35% dei casi e nel terzo trimestre nel 78% (Bodéus et al. 2001), inducendo infezioni sintomatiche nel neonato nel 10-15% dei casi e asintomatiche nell'85-90%. In caso di infezione materna non primaria, l'infezione in utero si verifica solo nel 0.1-1.2%, che si estrinseca in infezione sintomatica in meno dell'1% dei casi e in infezione asintomatica in più del 99% dei casi. Più del 60% dei neonati con infezione congenita da CMV sono nati da madri con infezione non primaria (Wang et al. 2011).

Tra le conseguenze dell'infezione nei pazienti sintomatici si riscontrano: ipoacusia neurosensoriale (60%), deficit cognitivi (45%), paralisi cerebrali (35%), corioretinite (15%), morte infantile (10%). Nelle forme asintomatiche, l'incidenza di ipoacusia neurosensoriale è minore (7-15%), i deficit cognitivi sono sequele riscontrabili in pochi casi (2-10%), così come la corioretinite e paralisi cerebrale, presenti solo nell'1-2% e nell'1% dei casi rispettivamente (Boppana et al. 1992).

La sequela più comune dell'infezione congenita da CMV, dunque, è l'ipoacusia neurosensoriale, che può essere presente alla nascita nel 21% dei casi oppure può manifestarsi nel 24% dei casi con un'insorgenza tardiva (late-onset), solitamente intorno ai 3-4 anni di età. L'ipoacusia neurosensoriale dei pazienti con infezione congenita da CMV è tipicamente pantonale, a carattere progressivo, può presentarsi mono o bilateralmente, con diversa entità clinica (da lieve a profonda). Talvolta può essere a carattere fluttuante, anche solo

per limitate frequenze, nel 50% nelle forme asintomatiche e nel 30% nelle forme sintomatiche (Fowler 2013). Nonostante la frequenza dell'ipoacusia nei neonati nati da madri con infezione primaria e non primaria sia simile, la gravità e la progressione sembrano essere più evidenti nei primi (Kabani et al. 2020). I fattori di rischio riconosciuti in letteratura per l'insorgenza di ipoacusia sono principalmente due: l'interessamento del SNC, riscontrabile a livello strumentale tramite RM (risonanza magnetica) encefalica ed ecografia cerebrale (Alarcon 2013) e alti livelli di DNA virale nel sangue (viral load > 17000 copie/mL) (Benoist et al. 2008, Boppana et al. 2005, Forner et al. 2015) e nelle urine (Boppana et al. 2005, Lanari et al. 2006) alla nascita.

L'obiettivo del presente studio è quello di descrivere un campione di pazienti affetti da infezione congenita da CMV (sintomatica e asintomatica), con particolare riferimento ai dati audiologici e neurologici/neuroradiologici.

Pazienti e metodi

È stato condotto uno studio di tipo retrospettivo, analizzando un campione di 25 pazienti affetti da infezione congenita da CMV, sintomatica e asintomatica, seguiti presso il servizio di Audiologia dell'Ospedale Sant'Anna di Cona (Ferrara).

I pazienti sono stati inclusi nello studio qualora la diagnosi di infezione congenita da CMV sia stata eseguita secondo i seguenti criteri diagnostici: i) quantificazione del DNA virale mediante analisi PCR (polymerase chain reaction) in campione di liquido amniotico (Collinet et al. 2004, Gouarin et al. 2001); ii) quantificazione del DNA virale mediante PCR in campione di urina, saliva e sangue entro 15-21 giorni di vita; iii) quantificazione del DNA virale mediante PCR sulla Guthrie card (Luck et al. 2017, Adler et al. 2007); iv) ricerca sierologica di IgG e IgM tramite tecnica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) su campione materno durante la gravidanza e su campione neonatale (Cannie et al. 2016, Naing et al. 2016). I test sierologici materni sono stati considerati diagnostici qualora sia stata accertata una sierconversione duran-

te la gravidanza e qualora sia stata accertata una bassa avidità delle IgG in caso di riscontro di positività sia delle IgM sia delle IgG (Naing et al. 2016).

La definizione dell'infezione congenita da CMV in sintomatica versus asintomatica è stata eseguita in accordo coi criteri proposti da Rawlinson et al. (2017).

Laddove presenti, sono stati raccolti e analizzati i dati audiologici, i dati relativi alla storia clinica medica pre-, peri- e post-natale, i dati di laboratorio e, in particolare, i dati relativi all'imaging cerebrale.

Nell'analisi del presente studio è stata considerata qualsiasi ipoacusia neurosensoriale insorta nel paziente con infezione congenita da CMV, presente alla nascita o late-onset, mono o bilaterale e di qualsiasi gravità. L'ipoacusia neurosensoriale late-onset è stata considerata tale in tutti coloro il cui screening uditivo neonatale sia risultato normale bilateralmente, e che abbiano sviluppato l'ipoacusia successivamente alla nascita. Lo screening uditivo neonatale è stato eseguito mediante otoemissioni acustiche e/o aABR (automated auditory brainstem response) alla nascita durante la permanenza al Nido e/o in TIN (Terapia Intensiva Neonatale).

In caso di risultato fail mono o bilateralmente, il retest è stato eseguito solitamente entro le 3 settimane di vita. In caso di conferma del sospetto di ipoacusia, la successiva diagnostica audiologica è stata eseguita presso il Centro Audiologico mediante l'esecuzione di ABR per soglia, ASSR (Auditory Steady State Responses), esame audio-impedenzometrico a seconda dell'età del paziente, impostando di conseguenza un regolare follow up audiologico.

Tra i segni e sintomi clinici sistemici presenti alla nascita e le alterazioni degli esami di laboratorio correlati all'infezione congenita da CMV sono stati considerati i seguenti: crescita uterina ritardata, ittero, epatosplenomegalia, porpora, elevati valori di transaminasi, iperbilirubinemia, trombocitopenia. La presenza di microcefalia, di convulsioni e/o di anomalie del tono muscolare alla nascita sono stati invece considerati tra i segni/sintomi di coinvolgimento del SNC.

Nel campione di soggetti sintomatici è stato inoltre analizzato l'imaging cerebrale disponibile, (ecografia cerebrale e RM encefalo)

alla ricerca di anomalie correlate all'infezione congenita da CMV.

Per quanto riguarda l'ecografia cerebrale, sono state analizzate le seguenti anomalie: lenticulopatia vasculostriata, calcificazioni cerebrali, idrocefalia, microcefalia, cisti germinative, dilatazione ventricolare, oloprosencefalia, polimicrogiria, lesioni cistiche occipitali, cisti temporali.

Tra i reperti alla RM encefalo, sono stati presi in considerazione: calcificazioni intracerebrali, ventricolomegalia, anomalie della sostanza bianca, radiolucenze periventricolari, pachigiria, lissencefalia, displasia o atrofia corticale, anomalie cerebellari, displasia dell'ippocampo, cisti germinolitiche caudo-talamiche o paraventricolari, disgenesia del corpo calloso (Alarcon et al. 2016).

Infine, laddove disponibili, sono stati raccolti anche i dati relativi al viral load calcolato su prelievi di sangue, urina e saliva ottenuti entro i primi 21 giorni di vita e sulla Guthrie card.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che presentavano, contestualmente all'infezione congenita da CMV, comorbidità e fattori di rischio per ipoacusia infantile permanente come descritti dal Joint Committee in Infant Hearing (JCIH) (American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing 2007) e diagnosi di mutazioni genetiche causative di ipoacusia. Inoltre, per la valutazione delle anomalie dell'imaging cerebrale, sono stati esclusi dal campione i pazienti con comorbidità che potessero interferire con la valutazione delle immagini, come per esempio sindromi con anomalie cerebrali note e altre infezioni connatali causative di alterazioni del SNC.

Risultati

Il campione analizzato è costituito di 25 soggetti affetti da infezione congenita da CMV, di cui 14 asintomatici (56%) e 11 sintomatici (44%). La descrizione delle caratteristiche del campione è riportata nella Tabella 1.

18/25 (72%) pazienti hanno sviluppato una ipoacusia neurosensoriale, di cui 8/14 (57.1%) soggetti con infezione asintomatica e 10/11 (90.9%) con infezione sintomatica. Sono stati identificati 3 casi di ipoacusia neurosensoria-

le late-onset unicamente nel gruppo di soggetti con infezione asintomatica da CMV.

I dati relativi al viral load sono risultati disponibili unicamente per cinque pazienti, ovvero insufficienti per eseguire un'analisi descrittiva.

Tabella 1. Descrizione del campione dei soggetti affetti da infezione congenita da CMV

	Coorte (n = 25, 100%)
Infezione congenita da CMV	
asintomatica	14 (56)
sintomatica	11 (44)
Sesso	
maschile	12 (48)
femminile	13 (52)
Infezione materna da CMV	
primaria	3 (12)
non primaria	3 (12)
Periodo di infezione fetale da CMV	
primo trimestre	7 (28)
secondo trimestre	0 (0)
terzo trimestre	2 (8)
Ipoacusia neurosensoriale	
alla nascita	7 (28)
late-onset	3 (12)
unilaterale	4 (16)
bilaterale	8 (32)
grave-profonda	10 (40)

CMV: Citomegalovirus

Degli 11 pazienti affetti da infezione congenita da CMV di tipo sintomatico, 6 soggetti (54.5%) presentavano alla nascita segni e/o sintomi di interessamento del SNC.

Nella Tabella 2 sono riportate le anomalie dell'imaging cerebrale (ecografia cerebrale e RM encefalo) del gruppo dei pazienti sintomatici. L'analisi delle immagini ecografiche ha dimostrato che le lesioni più frequenti nel presente campione sono: dilatazione dei ventricoli cerebrali, vasculopatia lenticolostriata e lesioni pseudocistiche. L'analisi della RM ha invece evidenziato come più ricorrenti le seguenti anomalie: alterazioni della sostanza bianca, ventricolomegalia, radiolucenza periventricolare e lesioni del lobo temporale (intese come anomalie della sostanza bianca,

presenza di cisti e/o allargamento del corno temporale).

Tabella 2. Anomalie riscontrate nell'imaging cerebrale dei soggetti con infezione da congenita da CMV sintomatica

	Coorte (n = 11, 100%)
Ecografia cerebrale	
dilatazione dei ventricoli cerebrali	1 (9.1)
cisti germinolistiche	1 (9.1)
vasculopatia lenticolostriata	1 (9.1)
pseudocisti	1 (9.1)
RM encefalo	
anomalie della sostanza bianca	7 (63.6)
ventricolomegalia	4 (36.7)
radiolucenza periventricolare	3 (27.3)
lesioni del lobo temporale	2 (18.2)
calcificazioni intracerebrali	1 (9.1)
pachigia	1 (9.1)
displasia dell'ippocampo	1 (9.1)
atrofia cerebrale	1 (9.1)

RM: risonanza magnetica

Discussione

Il 72% del campione analizzato presentava un difetto uditivo; in particolare, tra i pazienti con infezione congenita sintomatica da CMV, la quasi totalità ha sviluppato ipoacusia neurosensoriale, mentre tra i soggetti con infezione asintomatica, poco più della metà. I casi late-onset descritti nel presente campione (3) sono tutti casi di infezione congenita asintomatica da CMV.

Le anomalie identificabili alla RM encefalica e all'ecografia cerebrale correlate all'infezione congenita da CMV, sono fattori già descritti in letteratura come predittori clinici di ipoacusia neurosensoriale (De Cuyper et al 2023). Nel presente studio sono stati descritti i riscontri anomali analizzando i dati disponibili relativi all'imaging cerebrale. Tra le anomalie neuro-radiologiche più frequentemente rilevate nel campione di 11 soggetti affetti da infezione congenita sintomatica da CMV si annoverano: ventricolomegalia, lesioni cistiche/pseudocistiche, alterazioni della sostanza bianca, vasculopatia lenticolostriata. Queste alterazioni encefaliche sono ricorrenti nell'infezione congenita da CMV (Britt 2008, de Vries et al. 2004) gli studi di laboratorio effettuati su mo-

delli animali riportano che tali anomalie siano legate alla perdita di neuroni dei gangli spirali, alla degenerazione della vascolarizzazione cocleare (Bradford et al. 2015) e alla maggior suscettibilità del cervello del neonato all'infezione virale rispetto al cervello del soggetto adulto (Krstanović et al. 2021). Lo spiccato tropismo per l'orecchio interno del CMV è già stato riportato in letteratura (Teissier et al. 2011), tuttavia la patogenesi del danno a carico della coclea, il meccanismo della sua diffusione e persistenza nell'orecchio interno non sono stati ancora oggi completamente chiariti. Alcuni studi su cavie hanno dimostrato che la regione cocleare più colpita dal virus sia il giro medio-apicale e, meno frequentemente, in caso di lesioni più estese, anche il giro basale (Dobbie 2017). A livello istopatologico, le lesioni a carico dell'orecchio interno sono state riscontrate in modo prevalente a carico della scala media, nel compartimento endolinfatico; in particolare sono state descritte cellule citomegaliche diffuse nell'orecchio interno, così come nel cervello, in altri organi e nella placenta, suggerendo una diffusione ematogena del virus (Teissier et al. 2016). Il CMV colpisce prevalentemente la stria vascolare e, in particolare, le sue cellule marginali; questo può alterare la regolazione dell'equilibrio elettrochimico dei fluidi cocleari, determinando una degenerazione secondaria del neuroepitelio (Teissier et al. 2011, Teissier et al. 2016). Tale comportamento del virus potrebbe giustificare i quadri di ipoacusia progressiva o late-onset, che presentano una insorgenza più tardiva. In misura minore il CMV colpisce anche la membrana di Reissner e le cellule di supporto dell'organo del Corti (Teissier et al. 2011). Inoltre, ulteriori studi su cavie ha descritto anche un numero minore di neuroni nel ganglio spirale e un infiltrato infiammatorio prevalentemente monocitario nel ganglio spirale stesso e nella stria vascolare (Bradford et al. 2015). Tuttavia, ancora oggi, non si dispone di tecniche di imaging standardizzate, ancora di più nel paziente neonato, che permettano l'identificazione dello stato delle cellule cocleari e la condizione della microcircolazione dell'orecchio interno.

Nell'infezione sintomatica, alla nascita, è possibile spesso rilevare dei segni e/o sintomi neurologici, a maggior ragione se riscontrabili alterazioni nell'imaging cerebrale. Nel

presente campione, circa il 55% dei soggetti con infezione sintomatica, presentava alla nascita segni e/o sintomi di interessamento del SNC. La presenza di convulsioni, alterazioni del tono muscolare e di microcefalia sono infatti elementi di frequente riscontro nei pazienti sintomatici, come descritto da de Juan Gallach et al. (2020). Il 60-90% dei pazienti sintomatici e il 10-15% degli asintomatici sviluppano sequele neurologiche, dalla sordità neurosensoriale isolata alla disabilità intellettiva o deficit motori. È stata descritta, infatti, un'associazione significativa tra polimicrogiria, ventricolomegalia, calcificazioni e alterazioni della sostanza bianca e lo sviluppo di epilessia, tra polimicrogiria e ritardo psicomotorio. Per quanto riguarda l'alterazione della sostanza bianca isolata, nessun modello specifico di questa lesione riportato in letteratura è stato correlato alla prognosi neurologica a lungo termine né all'insorgenza di ipoacusia. La microcefalia pare essere l'unico indicatore certo di una sequela neurologica grave (de Juan Gallach et al. 2020).

Per quanto riguarda il tipo di infezione materna da CMV, in letteratura è stato descritto che l'ipoacusia neurosensoriale possa essere una conseguenza di una infezione materna primaria, trasmessa verticalmente in qualsiasi trimestre di gravidanza (Faure-Bardon et al. 2019, Gindes et al. 2008, Kabani et al. 2020), dimostrando la necessità di un follow-up uditivo di routine di tutti i neonati con infezione congenita da CMV. Tuttavia, si stima che l'infezione materna non primaria rappresenti la maggior parte delle infezioni congenite in tutto il mondo (de Vries et al. 2013) e che possa provocare una ipoacusia neurosensoriale correlata al CMV nei neonati infetti (Ross et al. 2006). Nel presente campione i dati relativi al tipo di infezione materna (primaria vs. non primaria) sono risultati insufficienti per una analisi ragionata.

Per quanto riguarda l'epoca di infezione in utero, nel presente studio la maggior parte dei soggetti ha contratto l'infezione durante il primo trimestre, nessuno durante il secondo e 2 durante il terzo. Per quanto non esista ancora oggi una correlazione confermata, sembra che l'entità dei danni dell'infezione congenita da CMV e, in particolare, le sequele cerebrali, correlino prevalentemente con l'epoca gestazionale in cui è avvenuta la tra-

smissione materno-fetale; un'infezione contratta nel primo trimestre di gestazione in corso di infezione primaria materna sembra essere correlata alla prognosi più grave (Pass et al. 2006, Rawlinson et al 2017). Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il CMV presenta un effetto potenzialmente teratogeno sul feto, poiché può alterare la migrazione neurale nell'encefalo e determinare molteplici malformazioni; nel terzo trimestre, invece, quando la maggior parte dell'encefalo risulta già sviluppato, il CMV può determinare alterazioni prevalentemente a carico del processo di mielinizzazione (Pass et al. 2006). Ciononostante, questi dati hanno bisogno di ulteriori conferme, anche per quanto riguarda il loro effetto sull'insorgenza di ipoacusia neurosensoriale (Gindes et al. 2008).

Il presente studio presenta dei limiti, legati in particolare alla scarsa numerosità del campione e alla difficoltà nel reperire i dati selezionati in seguito alla natura descrittiva retrospettiva dello studio stesso; inoltre, i dati relativi al viral load alla nascita sono da implementare con studi futuri, poiché la carica virale identificata nel sangue e nelle urine è stata riportata in letteratura come fattore predittivo per l'ipoacusia neurosensoriale (Benoist et al. 2008, Boppana et al. 2005, Forner et al. 2015, Lanari et al. 2006).

Bibliografia

- Adler SP, Marshall B. (2007). Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev.*28(3):92-100.
- Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F, et al. (2013). Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.*163:828-834.e1.
- Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, et al. (2016). A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Neonatology.*110(4):277-285.
- American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. (2007). Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.*120(4):898-921.
- Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. (2008). The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG.*115(7):823-829.
- Bodéus M, Beulné D, Goubau P. (2001). Ability of three IgG avidity assays to exclude recent cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*20:248-252.
- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. (1992). Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal and mortality. *Pediatr Infect Dis.*11(2):93-99.
- Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. (2005). Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr.*146:817-823.

Conclusione

Il presente studio ha evidenziato una maggior frequenza di ipoacusia neurosensoriale nel gruppo di pazienti con infezione congenita sintomatica da CMV. Anche i soggetti con infezione congenita asintomatica da CMV sono a rischio di sviluppare ipoacusia neurosensoriale (anche late-onset). Pertanto, per quanto ad oggi non venga ancora applicato uno screening universale alla nascita per il CMV, risulta opportuna la presa in carico audiologica di tutti i pazienti identificati alla nascita con infezione congenita da CMV. Come riportato in letteratura, l'interessamento del SNC, riscontrabile a livello strumentale mediante RM ed ecografia cerebrale, rappresentano dei noti fattori di rischio per lo sviluppo di ipoacusia neurosensoriale nell'infezione congenita da CMV. Nel presente studio, più della metà dei pazienti sintomatici presentava segni e/o sintomi neurologici alla nascita e l'analisi dell'imaging cerebrale ha evidenziato anomalie neuroradiologiche ricorrenti nell'infezione congenita da CMV.

Conflitti di interesse

Nessun conflitto da dichiarare.

- Bradford RD, Yoo YG, Golemac M, et al. (2015). Murine CMV-induced hearing loss is associated with inner ear inflammation and loss of spiral ganglia neurons. *PLoS Pathog.*11(4):e1004774.
- Britt, W. (2008). Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Curr Top Microbiol Immunol.*325:417-470.
- Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, et al. (2016). Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol.*26(10):3760-3769.
- Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, et al. (2004). Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*114(1):3-11.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, et al. (2023). Risk Factors for Hearing Loss at Birth in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*149(2):122-130.
- de Juan Gallach A, Alemany Albert M, Marco Hernández AV, et al. (2020). Secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus [Neurological sequelae in patients with congenital cytomegalovirus]. *An Pediatr (Engl Ed).*93(2):111-117.
- de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, et al. (2013). The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol.*23:241-249.
- de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, et al. (2004). The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics.*35:113-119.
- Demmler-Harrison GJ. (2016) Congenital Cytomegalovirus Infection: The Elephant in Our Living Room. *JAMA Pediatr.*170(12):1142-1144.
- Dobbie AM. (2017). Evaluation and management of cytomegalovirus-associated congenital hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.*25(5):390-395.
- Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, et al. (2019). Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis.*69(9):1526-1532.
- Forner G, Abate D, Mengoli C, et al. (2015). High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis.*212(1):67-71.
- Fowler KB. (2013). Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis.*57(Suppl 4):S182-S184.
- Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, et al. (2008). Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG.*115:830-835.
- Gouarin S, Palmer P, Cointe D, et al. (2001). Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol.*21(1):47-55.
- Kabani N, Ross SA. (2020). Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.*221(Suppl 1):S9-S14.
- Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, et al. (2021). Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.*4;13(6):1078.
- Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. (2006). Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics.*117:e76-e83.
- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. (2017). Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.*36(12):1205-1213.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. (2013). The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.*26(1):86-102.
- Naing ZW, Scott GM, Shand A, et al. (2016). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*56(1):9-18.

- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. (2006). Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*.35:216-220.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*.17(6):e177-e188.
- Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. (2006). Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*.148:332-336.
- Teissier N, Delezoide AL, Mas AE, et al. (2011). Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. *Acta Neuropathol*.122(6):763-774.
- Teissier N, Bernard S, Quesnel S, et al. (2016). Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*.133(6):413-418.
- Wang C, Zhang X, Bialek S, et al. (2011). Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis*.52(2):e11-e13.