

# Ipoacusia da Citomegalovirus congenito (cCMV): l'esperienza di Varese.

Annalisa Meli<sup>1</sup>, Eleonora Sica<sup>1</sup>, Sonila Dhima<sup>1</sup>, Alessandra Galli<sup>1</sup>, Teresa Miccoli<sup>1</sup>, Greta Albanese<sup>1</sup>, Valentina Pavan<sup>1</sup>, Eliana Cristofari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze SSD Audiovestibologia Pediatrica ASST Settelaghi Varese

## Sommario

L'infezione congenita da citomegalovirus è una delle principali cause di sordità percettiva e ritardo dello sviluppo neurologico nei bambini. L'incidenza della perdita uditiva è del 7-21%, con tempi di esordio variabili e spesso tardivi. Dal 2012, anno nel quale lo screening uditivo neonatale universale è diventato obbligatorio in Italia, la coorte di neonati in follow-up presso il nostro Servizio è stata sistematizzata. La coorte di bambini in follow-up per cCMV è di 143 pazienti. Nel lavoro riportiamo i dati del follow-up audiologico e gli aspetti terapeutici. Parole chiave: citomegalovirus congenito, follow up ipoacusia congenita, trattamento ipoacusia da cCMV

## Summary

Congenital cytomegalovirus infection is one of the main causes of sensorineural hearing loss and delayed neurological development in children. The incidence of hearing loss ranges from 7-21%, with variable and often late onset. Since 2012, the year in which universal neonatal hearing screening became mandatory in Italy, the cohort of newborns under follow-up in our Service has been systematically organized. The cohort of children under follow-up for cCMV includes 143 patients. This paper reports on the audiological follow-up data and therapeutic aspects.

Keywords: congenital cytomegalovirus, follow-up of congenital hearing loss, treatment of cCMV-induced hearing loss

## Introduzione

L'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV) è una delle principali cause di sordità percettiva (SNHL) e ritardo dello sviluppo neurologico nei bambini (Dollar 2007, Morton 2006). Il quadro clinico può comprendere prematurità, ritardo della crescita, microcefalia, corioretinite, convulsioni e molte altre anomalie neurologiche. Sebbene il 90% dei pazienti cCMV sia asintomatico, una percentuale compresa tra il 7 e il 21% di questi neonati può sviluppare una perdita di udito a sede cocleare (SNHL) (Philips 2014).

Dagli anni '70 sappiamo che la perdita dell'udito può presentarsi con diversi aspetti clinici (Hart 2012). È importante sottolineare che l'infezione può anche presentarsi tardiva-

mente, ed essere persa dallo screening dell'udito neonatale (Fowler 1999, Hicks 1993).

Il cCMV attualmente è la principale causa infettiva di perdita dell'udito neurosensoriale e anomalie dello sviluppo neurologico nei bambini nati nei paesi sviluppati, e secondo solo alla paralisi cerebrale tra tutte le cause di gravi malformazioni in molte parti del mondo. Molti fattori contribuiscono alla mortalità e alla morbilità da cCMV, tra i quali la limitata consapevolezza da parte degli operatori sanitari e dei genitori riguardo la possibile infezione durante la gravidanza, i bassi livelli di test di routine dei neonati a rischio, l'assenza di programmi di screening materno o neonatale, la limitata efficacia e tossicità dei trattamenti attuali e l'assenza di vaccini autorizzati.

Una recente revisione sistematica riporta una prevalenza di perdita dell'udito nell'8-22%, una maggiore incidenza nei pazienti cCMV sintomatici e una percentuale più elevata di perdita dell'udito ad insorgenza tardiva (Manicklal 2013, Demmler-Harrison 200). Tuttavia, con l'evidenza dell'efficacia delle azioni preventive, l'efficacia dell'intervento precoce per i bambini con perdita dell'udito neurosensoriale (Korver 2010), l'evoluzione dei trattamenti antivirali e la recente disponibilità di vaccini candidati per le donne in gravidanza e i neonati, c'è un consenso emergente sul fatto che i medici debbano prestare maggiore attenzione a questa infezione (Kimberlin 2015).

Nell'articolo riportiamo i dati riguardanti la gestione dell'ipoacusia da cCMV degli ultimi dieci anni presso il SSD di Audiovestibologia dell'ASST Settelaghi Varese.

## Materiali e metodi

Nel gennaio 2012 lo screening uditivo neonatale universale è entrato a far parte dei LEA (Livelli essenziali di Assistenza), divenendo pertanto obbligatorio in Italia. Da allora le segnalazioni di neonati refer allo screening o per presenza di altri fattori di rischio per sordità vengono gestite dall'Audiovestibologia ASST dei Sette Laghi di Varese in collaborazione col punto nascita della stessa azienda, attraverso un canale telematico dedicato.

I neonati con fattori di rischio per la comparsa successiva di sordità, tra i quali i cCMV, vengono inseriti in un programma sistematizzato di follow-up.

La diagnosi di cCMV viene effettuata con la ricerca di CMV-DNA nelle urine nelle prime 2 settimane di vita o ricerca su Guthrie card.

Attualmente la coorte di bambini in follow-up per cCMV è di 143 pazienti, con età media 5,9 (SD 4.4) anni. In caso di positività allo screening neonatale (Refer mono o bilaterale), la diagnosi audiologica viene programmata nelle prime settimane di vita, anche ai fini di una indicazione tempestiva a terapia antivirale qualora la sordità sia confermata. La gestione del CMV congenito nel servizio di Audiovestibologia di Varese prevede un protocollo diagnostico e di follow-up che si differenzia in base all'età del paziente e al grado di collaborazione dello stesso.

## Risultati

Dal 2012 il numero complessivo di segnalazioni da parte del nostro punto nascita di Varese è di 1849 neonati. Tra questi, il fattore di rischio cCMV non va oltre il 4%, si veda alla discussione.

I casi inseriti in follow-up, provenienti anche da altri canali di segnalazione e per fattori di rischio per sordità diversi, sono stati 1138

Tra questi, 338 bambini sono in follow-up audiologico per fattori di rischio per ipoacusia, mentre 85 bambini per ipoacusia lieve o monolaterale già accertata, per il monitoraggio delle capacità comunicative e della indicazione a protesizzazione acustica.

In questo gruppo 114 sono stati segnalati per cCMV.

In 129 casi era stato eseguito screening neonatale con otoemissioni acustiche: 88 erano risultati pass bilaterale, 28 refer bilaterale, 9 refer monolaterale, , in 15 casi non era stato eseguito.

La risonanza magnetica nucleare (RMN) encefalica è stata eseguita in 89 pazienti.

In 11 pazienti la valutazione neuropsichiatrica infantile ha evidenziato grave ritardo psicomotorio.

La terapia antivirale è stata eseguita in 24 (21%) pazienti.

L'epoca di infezione in gravidanza è stata nel primo trimestre in 28 pazienti, nel secondo trimestre in 30, nel terzo trimestre in 15, mentre in 60 pazienti non è stato possibile risalire all'epoca di infezione.

La prima valutazione audiologica dei pazienti con infezione da cCMV è avvenuta in media a 15,22 mesi di vita (SD 33,02). In questi 12 anni 74 pazienti seguiti per cCMV (58,3%) sono stati dimessi dal follow-up in quanto confermati normoudenti ai 6-8 anni di età.

I casi di ipoacusia evidenziati sono stati 56 (38,8%): il 22,2% (34) con ipoacusia/anacusia monolaterale (single sided deafness), 15,2% (22) con ipoacusia bilaterale. La distribuzione dell'ipoacusia nei pazienti riportata in fig.1.

Nel gruppo di pazienti con sordità mono o bilaterale in 28 casi (57,5%) l'ipoacusia è isolata, in 20 casi (42,5%) è associata ad altri esiti dell'infezione da cCMV.

In questo gruppo: 11 pazienti utilizzano protesi acustica bilaterale, 17 utilizzano protesi

acustica monolaterale, 5 pazienti sono stati sottoposti ad impianto cocleare (IC) bilaterale, 13 ad IC monolaterale, di questi 5 pazienti hanno ipoacusia bilaterale e utilizzano la stimolazione bimodale.

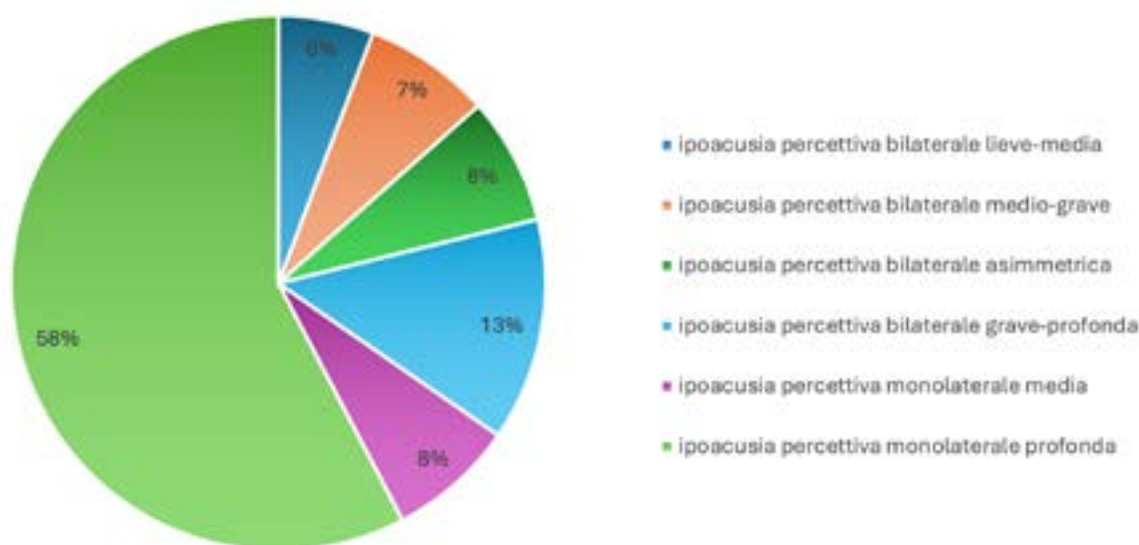
L'ipoacusia ha registrato un peggioramento progressivo nel 10,4% (16) dei pazienti in un'età media di 28 mesi.

Al momento non abbiamo riscontrato casi di peggioramento tardivo dell'ipoacusia.

Nei pazienti con ipoacusia progressiva il peggioramento è stato bilaterale simmetrico in 2 casi, bilaterale asimmetrico in 4 casi e monolaterale in 7 casi (tab.1).

In questo gruppo di pazienti 8 sono stati sottoposti ad intervento di impianto cocleare (IC), (6 monolaterale 2 bilaterale), 6 pazienti utilizzano protesi acustiche, 2 pazienti proseguono solo il follow-up periodico.

Figura 1 Distribuzione del grado dell'ipoacusia



## Discussione

La percentuale di pazienti segnalati per valutazione audiologica per infezione da CMV è del 4%, valore sicuramente sottostimato, in quanto nei punti nascita del territorio dell'ASST-Settelaghi la ricerca del CMV nelle urine del neonato con fattori di rischio (basso peso, refer allo screening neonatale) è eseguita di routine solo dal 2023.

Nei casi segnalati per infezione da cCMV il 58,3% dei nostri pazienti seguiti in follow-up non ha sviluppato ipoacusia.

In letteratura sono riportate percentuali di ipoacusia dal 15% al 25% (Pesch 2022) fino ad arrivare a un totale di 45% dei casi con forme progressive o fluttuanti (Foulon 2019, Dahle 2000).

La percentuale di casi di sordità nel nostro campione è del 38,8%. Di questi:

- in 5 pazienti è stata posta diagnosi di sordità grave-profonda bilaterale congenita
- in 2 pazienti è stato eseguito l'intervento di IC bilaterale simultaneo
- in 2 pazienti IC monolaterale con stimolazione bi-modale
- 1 paziente non è più seguito nel nostro centro.

L'intervento di IC è la terapia elettiva delle sordità gravi-profonde congenite e quelle da infezione cCMV hanno stessa indicazione.

L'IC è indicato sia nei casi di sordità isolata sia nei pazienti con comorbilità (reliquati neurologici)

Nella nostra esperienza anche i casi con esiti di encefalopatia da cCMV hanno tratto beneficio con l'IC. Questi pazienti hanno effet-

tuato percorso riabilitativo di preparazione all'IC parallelamente al trattamento e al percorso riabilitativo indicato dal neuropsichiatra infantile.

Nei casi da noi trattati l'attivazione dell'IC e il ripristino della funzione uditiva e la riabilitazione logopedica hanno migliorato anche i trattamenti riabilitativi indicati per il recupero delle disabilità associate.

Nel 10,4% (16 casi) dei casi del nostro campione abbiamo verificato un peggioramento progressivo dell'ipoacusia, in un caso con episodi di fluttuazioni. In 3 casi la progressione è avvenuta con comparsa di ipoacusia da monolaterale a bilaterale.

Nei pazienti con ipoacusia progressiva è stato indicato:

- 2 casi l'IC bilaterale
- 1 caso il peggioramento è avvenuto in breve tempo per cui è stato eseguito intervento di IC simultaneo
- 1 caso è stato sottoposto ad intervento di IC sequenziale
- 5 casi hanno IC monolaterale,
- 6 casi hanno ipoacusia trattata con protesi acustiche;
- 2 pazienti con sordità monolaterale hanno rifiutato la terapia protesica proposta, ma continuano il follow up audiologico.
- Nel gruppo di 32 pazienti con ipoacusia monolaterale:
- 25 pazienti hanno un'ipoacusia stabile:
- 24 pazienti l'ipoacusia è grave-profonda/anacusia (single sided deafness),
- 1 paziente presenta ipoacusia lieve-media
- 7 ipoacusia progressiva.

Nei pazienti con ipoacusia grave-profonda monolaterale proponiamo l'intervento di IC, per ripristinare l'ascolto binaurale.

Nei pazienti con infezione cCMV questa indicazione è ulteriormente sostenuta dal rischio che la sordità possa insorgere anche nel lato normoudente.

In questo gruppo di pazienti 7 bambini con ipoacusia monolaterale profonda sono stati sottoposti ad intervento di impianto cocleare.

In alcuni casi l'IC non è stato accettato dai genitori, in un caso l'esame RMN ha evidenziato un'ipo/aplasia del nervo acustico.

I nostri dati mostrano l'importanza del follow up audiologico nei bambini con infezione da cCMV nei casi sintomatici, e nei casi asintomatici (Lanzieri 2017) e come evidenziato da altri autori (Suganuma 2021) il controllo dovrebbe proseguire oltre i 6 anni sino all'adolescenza, anche se l'incidenza maggiore comparsa dell'ipoacusia è nella prima infanzia.

Nel nostro gruppo di pazienti solo il 21% è stato trattato con terapia antivirale, nei casi in cui l'ipoacusia era stata già evidenziata alla nascita, ma non abbiamo rilevato un miglioramento dell'ipoacusia.

In due casi sottoposti trattamento farmacologico, abbiamo osservato l'evoluzione da ipoacusia monolaterale a bilaterale, mentre una paziente ha presentato riattivazione dell'infezione, con ipoacusia rapidamente progressiva nonostante la terapia antivirale.

Altri autori riportano un miglioramento nella prevenzione e nell'evoluzione dell'ipoacusia in pazienti trattati con vanciclovir (Lanzieri 2023, Fisher 2022), soprattutto se la terapia è iniziata entro il primo mese di vita. L'utilizzo del vanciclovir in alcuni studi retrospettivi ha effetto migliorativo sull'ipoacusia da cCMV, ma al momento non ci sono trial clinici a sostegno di un utilizzo di routine (Fisher 2022).

Alcuni studi sulla terapia antivirale in gravidanza mostrano una riduzione della trasmissione materno-fetale, ma al momento in base ai dati, alla siero-prevalenza e all'incidenza delle infezioni primarie, la profilassi con vanciclovir nel primo trimestre sembrerebbe non essere una strategia economicamente vantaggiosa. Uno studio di fase 3 sta valutando l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di un vaccino ad RNA nel prevenire l'infezione primaria, con risultati promettenti (Aldè 2023).

## Conclusioni

La variabilità della presentazione clinica e il rischio di sviluppare ipoacusia tardivamente rendono necessario il follow-up audiologico dei bambini con infezione da cCMV almeno fino ai 6 anni di vita. Nei casi con ipoacusia grave-profonda bilaterale e monolaterale l'impianto cocleare rappresenta un'ottima terapia anche in presenza di quadri clinici con più disabilità associate all'infezione da cCMV. Riteniamo che una maggiore conoscenza del-

Tabella 1 Pazienti con ipoacusia progressiva da cCMV.

	Screening neonatale	ABR dx soglia diagnosi dB HL	ABR sn soglia diagnosi dB HL	Timing progressione unilaterale (progressione in mesi)	Soglia unilaterale	Trattamento unilaterale	Timing progressione laterale da T0 (mesi)	Soglia contro-laterale	Trattamento contro-laterale	Timing progressione bilaterale da T0 in mesi	Soglia bilaterale	Trattamento bilaterale
1	No	120	30	-	120	Impianto cocleare	36	90	Protesi	-	-	
2	Pass dx Pass sn	30	30	12	100	Impianto cocleare	-	-	-	-	-	
3	Pass dx Pass sn	50	50	-	-	-	-	-	-	12	90-90	IC
4	Refer dx Refer sn	95	50	-	-	-	-	-	-	24 da T0	120-60	T0: 2 P 24 mesi: IC+P
5	Pass dx Pass sn	30	20	-	120	Impianto cocleare	36	90	IC	-	-	
6	Pass dx Pass sn	120 (a 6 anni)	30	-	120	-	-	-	-	-	-	-
7	Refer dx Pass sn	100 (4 anni)	30	-	100	T0: protesi 36: IC	36	80	protesi	-	-	
8	no	70 8 anni	30	-	70	Protesi acustica	-	-	-	-	-	-
9	Refer dx Refer sn	70 (4 anni)	70	-	-	-	-	-	-	-	-	Protesi acustica bilaterale
10	Pass dx Pass sn	30 120	120 4 anni altra sede, 6 anni da noi)	-	120	In attesa RMN	-	-	-	-	-	
11	No	30	120 (6 anni)	-	120	Proposta Protesi acustica	-	-	-	-	-	
12	Pass dx Pass sn (riferito)	120 (9 anni)	50	-	-	-	-	-	-	-	-	Protesi acustica bilaterale Proposto IC dx
13	Pass dx Pass sn	50 (6 anni)	30	-	50	Protesi acustica	-	-	-	-	-	-
14	Pass dx Pass sn	30	30	50 dx (13 mesi) 120 dx (20 mesi)	120	Protesi Acustica Impianto cocleare	-	-	-	-	-	-
15	Refer dx Refer sn	100	60	-	-	-	-	-	-	-	-	Protesi acustica bilaterale Proposto IC dx

le conseguenze dell'infezione congenita da CMV da parte dei professionisti sanitari coinvolti sia auspicabile in tempi brevi, che vengano attuati programmi di screening routinari in caso di refer allo screening audiologico neonatale, che la ricerca di cCMV su Guthrie card sia più agevole e rapida avendo consta-

tato con l'esperienza l'enorme difficoltà nel reperire il campione, nell'ottenere l'autorizzazione alla sua analisi e a chi attribuirne i costi dell'analisi. Infine riteniamo strategica una campagna di sensibilizzazione nazionale sulle comuni norme di prevenzione in attesa che sia presto disponibile un vaccino specifico.

## Bibliografia

- Aldè M., Binda S., Primache V, Pellegrinelli L. et al. (2023) Congenital Cytomegalovirus and Hearing Loss: The State of the Art. *J Clin Med*. Jul 3;12(13):4465.
- Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB. Et al. (2000) Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 11(5):283-290
- Demmler-Harrison GJ. (2009) Congenital cytomegalovirus: Public health action towards awareness, prevention and treatment. *J Clin Virol* 46 (suppl 4): S1-5.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. (2007) New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*.17:355-63.
- Fisher S.A., Miller E.S., Yee L.M., Grobman W.A., Premkumar A. (2022) Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valaciclovir prophylaxis in pregnant persons: A cost-effectiveness analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2022;4
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, et al. (2019) Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*.144(2): e20183095
- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. (1999) Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*.135:60-64. [PubMed: 10393605]
- Hart CK, Wiley S, Choo DI, et al. (2012) Developmental disabilities and intracranial abnormalities in children with symptomatic cytomegalovirus and cochlear implants. *ISRN Otolaryngol*. 2012:502746. [PubMed: 23762614]
- Hicks T, Fowler K, Richardson M et al. (1993) Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr*.123:779-782. [PubMed: 8229490]
- Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. (2015) Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 372: 933-43.
- Korver AM, Konings S, Dekker FW, et al. (2010) Newborn hearing screening vs later hearing screening and developmental outcomes in children with permanent childhood hearing impairment. *JAMA* 304: 1701-08.
- Lanzieri T.M., Chung W., Flores M., Blum P. et al. (2017) Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing Loss in Children with Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*.139:e20162610. doi: 10.1542/peds.2016-2610.
- Lanzieri T.M., Pesch M.H., Grosse S.D. (2023) Considering Antiviral Treatment to Preserve Hearing in Congenital CMV. *Pediatrics*.
- Manicklal S, Smeriglio VC, Lazzarotto T et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86-102.
- Morton CC, Nance NOI. (2006) Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med*. 354:2151-64.
- Pesch MH, Schleiss MR. (2022) Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. Aug 1;150(2):e2021055896.
- Philips B, Maes LK, Keppler H, Dhooge I. (2014) Cochlear implants in children deafened by congenital cytomegalovirus and matched Connexin 26 peers. *Int J Pediatr Otorinolaringol*. 78:410-415. [PubMed: 24485973]

Suganuma E., Sakata H., Adachi N., Asanuma S. et al. (2021) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. *J. Infect. Chemother.*27:185-191