

La gestione dell'ipoacusia neonatale nelle infezioni congenite da CMV. Esperienza decennale.

Silvia Palma¹, Cecilia Rossi², Concetta D'Adamo³, Federica Maria Roversi², Valeria Capone², Daniele Monzani⁴, Alberto Berardi², Elisabetta Genovese⁵

1 Unità di Cure Primarie di Modena, Ausl Modena

2 Unità di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Universitario Policlinico, Modena.

3 SSD Audiologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

4 Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-infantile, Università degli Studi di Verona

5 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgico Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Abstract

Introduzione - La infezione congenita da CMV è la più comune causa di ipoacusia neurosensoriale nel bambino su base non genetica. In mancanza di uno screening universale, l'adozione di un protocollo che preveda la ricerca di CMV a tutti i neonati che non superano lo screening audiologico neonatale, è un valido supporto al fine di perseguire la diagnosi precoce della ipoacusia indotta dal virus. Il nostro studio valuta gli esiti del follow up audiologico di tutti i neonati affetti da infezione congenita da CMV, durante un periodo di 10 anni in cui tale protocollo è stato adottato. **Materiali e metodi** - Lo studio è retrospettivo, a carattere longitudinale. I dati raccolti includono i risultati dello screening audiologico, la caratterizzazione della ipoacusia (unilaterale/bilaterale, grado of impairment), la età gestazionale, il peso alla nascita, l'eventuale utilizzo di terapia antivirale ed il follow audiologico. **Risultati** - Durante il periodo oggetto di studio sono nati 32103 bambini, 38 di essi sono stati identificati portatori di infezione congenita da CMV. La copertura dello screening audiologico è risultata oltre il 99%. Lo screening è stato superato da 33 neonati (86%), 4 neonati sono risultati fail bilateralmente, 1 monolateralmente. La ipoacusia si è manifestata in 7(=18%) casi, di cui 1(14%) caso riscontrato grazie allo screening audiologico neonatale. In 13/36 (36%) casi, escludendo i due nati del 2023, il follow up audiologico è stato interrotto prima dei 12 mesi. Si tratta dei casi di normoacusia alla nascita. **Conclusioni** - Lo studio ha dimostrato la efficacia dei protocolli attualmente in uso per la diagnosi precoce di ipoacusia, in particolare la ricerca di CMV nei casi "fail" allo screening audiologico neonatale. In mancanza di uno screening universale essi rappresentano un prezioso ausilio. Ha inoltre messo in luce le difficoltà o resistenze delle famiglie dei neonati normoacusici alla nascita a completare il follow up ad almeno un anno.

Parole chiave: infezione congenita da Citomegalovirus, ipoacusia infantile, diagnosi precoce

Summary

Introduction - Congenital Cytomegalovirus (cCMV) infection is the main cause of non-hereditary sensorineural hearing loss in children. The Emilia Romagna region has been adopting the newborn hearing screening (NHS) program since 2012. It is based on a two-stage protocol, which is different for healthy babies and the ones admitted to the neonatal intensive care unit. All the children who failed the NHS have undergone urine CMV analysis within the following 14 days since 2013. The present study evaluated the outcomes of the audiological follow up in newborns affected by cCMV infection since the protocol was adopted in Modena University Hospital. **Materials and methods** - This is a retrospective longitudinal study. Data collected include gestational age, weight at birth, results of NHS test, entity and type of hearing loss, possible use of antiviral therapy, length of audiological follow up, outcomes of treatment. All neonates born between 2013 and 2023 at Modena University hospital were enrolled in the study. **Results** - During a period of ten years, 32.103 newborns were delivered and 99.4% of them underwent NHS. 38 children were identified as affected by cCMV, 33 of them (86%) had a "pass" result, 4 had a bilaterally "fail" result, 1 a unilateral "fail". In 7 cases (18%) a diagnosis of hearing loss was made. 1 case (14%) was diagnosed through the NHS test. In 13/36 cases (36%) , excluding those born in 2023, audiological follow up was interrupted at the age of 12 months. **Conclusions** - This study demonstrated that coupling the cCMV screening and the NHS program is useful for diagnostic purposes as it allows early recognition of asymptomatic cases of hearing loss. The protocol adopted proved to be effective. However, the study evidenced that families of newborns showed lack of compliance and failed in completing an audiological follow up over 12 months.

Keywords: congenital CMV infection, children, hearing loss, early diagnosis

Introduzione

L'infezione congenita da Cytomegalovirus (cCMV) rappresenta una delle cause principali di ipoacusia neurosensoriale infantile su base non genetica ed è la più frequente infezione congenita nell'uomo, con una prevalenza stimata tra lo 0.2 -6% nei neonati (Lanzieri et al, 2014, Kenneson,2007). Solo il 10% dei neonati con cCMV mostra sintomi alla nascita quali, microcefalia, rash petecchiale, retinite, trombocitopenia (Kenneson et al,2007, Dollard et al,2007), il rimanente 90% rimane asintomatico. Si stima che il 33-65% dei casi sintomatici e il 7-15% degli asintomatici sviluppi una ipoacusia (Boppana et al, 2023).

La diagnosi precoce di ipoacusia è essenziale per prevenire le conseguenze sullo sviluppo comunicativo del bambino (Tomblin et al, 2014). Sono stati dimostrati benefici dal trattamento tempestivo con terapia antivirale (Valganciclovir), nel limitare i danni al sistema uditivo, con la eccezione delle forme cliniche più severe. Tuttavia, studi con follow up a lungo termine sono necessari per capire se i benefici della terapia antivirale sono durevoli nel tempo. Ad esempio, è stato evidenziato che l'inizio della terapia antivirale effettuata intorno al primo mese di vita sembra non determinare particolari effetti sulla ipoacusia nei bambini con cCMV (Kimberlin et al, 2024).

Da quando i programmi di screening audiologico neonatale sono stati implementati in tutto il mondo, la diagnosi precoce di ipoacusia da cCMV è aumentata, ma tuttora, in assenza di uno screening universale per la ricerca di questa infezione, alcuni casi, soprattutto se asintomatici alla nascita, possono sfuggire.

Considerando globalmente le infezioni cCMV, sintomatiche e asintomatiche, si stima che fino al 32% dei neonati possa presentare ipoacusia (Fletcher et al, 2018) anche se questa stima risente delle differenze nelle varie casistiche nella prevalenza e severità della malattia (Marsico e Kimberlin, 2017). In particolare, i neonati il cui unico segno di cCMV è la ipoacusia congenita, vengono in prevalenza ancora considerati asintomatici (Rawlinson et al, 2017).

Clinicamente la ipoacusia causata da cCMV si può presentare in forma bilaterale, monolaterale, simmetrica/ asimmetrica, a volte fluttuante o ad insorgenza tardiva, proprio in

ragione delle caratteristiche intrinseche del virus. Il CMV infatti, appartiene alla famiglia degli Herpesvirus ed una volta contratto, rimane latente all'interno dell'organismo per tutta la vita, riattivandosi in caso di indebolimento del sistema immunitario (Pesch & Schleiss, 2022; Griffith et al,2015;Forte et al, 2020).E' anche stato evidenziato che il CMV è soggetto a variabilità genetica, in grado di influenzare la sua replicazione e il suo tasso di diffusione (Gugliesi et al, 2020).Anche il trimestre in cui la madre contrae la infezione ed il suo stato immunitario sono importanti nel determinare le probabilità di una infezione sintomatica (Singh et al, 2023).E' stato evidenziato che i neonati con cCMV legato ad infezione materna primaria sviluppano più frequentemente ipoacusia bilaterale e di entità più severa rispetto alle altre forme (Singh et al, 2023).

Il dibattito sulle strategie migliori per rapporto costo\beneficio per determinare una diagnosi precoce di cCMV è tuttora in corso. Nel nostro centro, oltre alla applicazione delle linee guida della società italiana di neonatologia (SIN), la ricerca di CMV nelle urine viene effettuata anche in tutti i neonati che non superano lo screening audiologico neonatale (Palma et al, 2023).

Il presente studio valuta gli effetti di questi protocolli nella casistica presentata, in particolare nei neonati altrimenti asintomatici, al fine di ottenere una diagnosi precoce della ipoacusia da cCMV. Inoltre, verranno discussi la prevalenza locale, la entità e l'evoluzione della ipoacusia.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Questo studio è retrospettivo, a carattere longitudinale e si estende nel periodo gennaio 2013-dicembre 2023. L'inizio di tale periodo corrisponde all'implementazione del programma di screening audiologico neonatale regionale (Bianchin et al, 2023)

Sono stati raccolti, in modo anonimo i dati relativi al follow up audiologico dei bambini affetti da ipoacusia congenita da CMV, includendo i risultati dello screening audiologico,

la caratterizzazione della ipoacusia (unilaterale/bilaterale, grado di impairment), le settimane di età gestazionale, il peso alla nascita, l'eventuale utilizzo di terapia antivirale

I dati demografici sono stati ottenuti dalla agenzia sanitaria regionale.

Diagnosi infezione cCMV

Fin dal 2013, seguendo le indicazioni provenienti dalle linee della SIN la ricerca del DNA virale nelle urine è stata effettuata nei seguenti casi: neonati pretermine (nati prima delle 36 settimane di età gestazionale), bambini piccoli per età gestazionale (SGA, peso alla nascita < 3° percentile), neonati nati da madri portatrici di infezione da CMV, neonati che mostravano aspetti ecografici anomali in sede prenatale, bambini con microcefalia (circonferenza cranica < 3° percentile), bambini con ittero persistente, trombocitopenia, e /o neutropenia.

A partire dal 2014, tale ricerca è stata estesa anche a tutti i neonati che non hanno superato lo screening audiologico neonatale.

Sono stati considerati affetti da cCMV tutti i neonati di età ≤ 14 giorni di vita con ricerca di CMV nelle urine tramite PCR, positiva o con ricerca di CMV test / su Guthrie cards. Presso la unità operativa di neonatologia è presente un referente per il monitoraggio dei casi di infezione cCMV con lo scopo di facilitare la organizzazione del follow up multidisciplinare.

Screening audiologico neonatale

Il programma di screening audiologico è basato su un protocollo a due stadi ed è differenziato per "well babies" e per i neonati con fattori di rischio, secondo i principi stabiliti dal Joint Committee on Infant Hearing (JCIH, 2019).

I neonati senza fattori di rischio "well babies" vengono sottoposti ad otoemissioni acustiche(OAE) prima della dimissione. Il test viene effettuato nel punto nascita da personale del reparto, dedicato ed addestrato a questa attività. L'esito può essere "pass", in caso di risposta evocabile bilateralmente o "fail", in caso di ripetuta risposta non chiara. I neonati con esito "fail", anche solo monolaterale, sono inviati al servizio audiologico per ulteriore valutazione. Il test viene effettuato mediante lo strumento della Madsen

AccuScreen (Natus® Medical Incorporated, Taastrup, Danimarca), in grado di registrare anche i potenziali evocati acustici automatici.

I bambini con fattori di rischio per ipoacusia, quali quadri sindromici, infezioni TORCH, meningiti, storia familiare di ipoacusia, terapia con aminoglicosidi o altri farmaci ototossici per più di 5 giorni, iperbilirubinemia trattata con scambio trasfusionale, neonati ricoverati in terapia intensiva per più di 5 giorni, peso alla nascita < 1500 g, ed età gestazionale < 28 settimane vengono sottoposti a valutazione mediante otoemissioni acustiche e potenziali evocati uditivi (ABR clinico).

I potenziali evocati uditivi vengono registrati durante sonno spontaneo, utilizzando il software Medelec® Synergy. I parametri valutati includono la identificazione della onda I, III, la identificazione della V onda con soglia espressa in dB nHL, le misure delle latenze interpicco così come la differenza interaurale, espressa in ms. L'identificazione della soglia della onda V ≤ 30 dB nHL, senza un ritardo patologico della latenza è stata ritenuta indicativa di un risultato nei limiti di norma. Tutti i bambini portatori di fattori di rischio per ipoacusia, risultati normoacusici al follow up vengono rivalutati ad un anno di età di prassi, in collaborazione con i pediatri di famiglia attraverso i bilanci di salute

Follow up audiologico

Secondo linee guida, tutti i bambini portatori di cCMV vengono valutati ad 1, 3 e 6 mesi di età, poi ogni sei mesi fino ai 3 anni di età, successivamente 1 volta l'anno. Ovviamente, il percorso si modifica in caso di diagnosi ipoacusia. Il follow up prevede anche la valutazione neurologica e oftalmologica.

Il follow up audiologico dei bambini fino a 6 mesi di età, viene effettuato mediante potenziali evocati uditivi, OAE e timpanometria. La impedenzometria viene condotta per escludere potenziali sovrastime della soglia uditiva legate alle frequenti disfunzioni tubariche tipiche di questa età. Nei bambini di età compresa tra 8-12 mesi solitamente viene effettuata la audiometria con rinforzo visivo(VRA=visual reinforcement audiometry) in base al grado di collaborazione del bambino ed in relazione ad eventuali complicanze neu-

rologiche. Questa procedura viene effettuata con l'audiometro Astera di Madsen.

Per meglio definire la progressione della ipoacusia ed i casi ad insorgenza tardiva, si è deciso di adottare la seguente classificazione: la ipoacusia viene definita come congenita, se diagnosticata entro il primo mese di vita, ad insorgenza precoce se riscontrata successivamente (dal ≥ 1 mese a 12 mesi di vita), o ad insorgenza tardiva se diagnosticata dopo ≥ 1 anno con normoacusia evidenziata ai primi follow up (Lanzieri et al, 2022).

La severità della ipoacusia, basata sulla media di 4 frequenze nell'orecchio migliore (0.5, 1, 2, e 4 kHz) è stata definita secondo la classificazione WHO: lieve (≥ 26 to < 40 dB), moderata (≥ 41 to < 55 dB), moderata-severa (≥ 56 to < 70 dB), severa (≥ 71 to < 90 dB), e profonda (> 90 dB).

Risultati

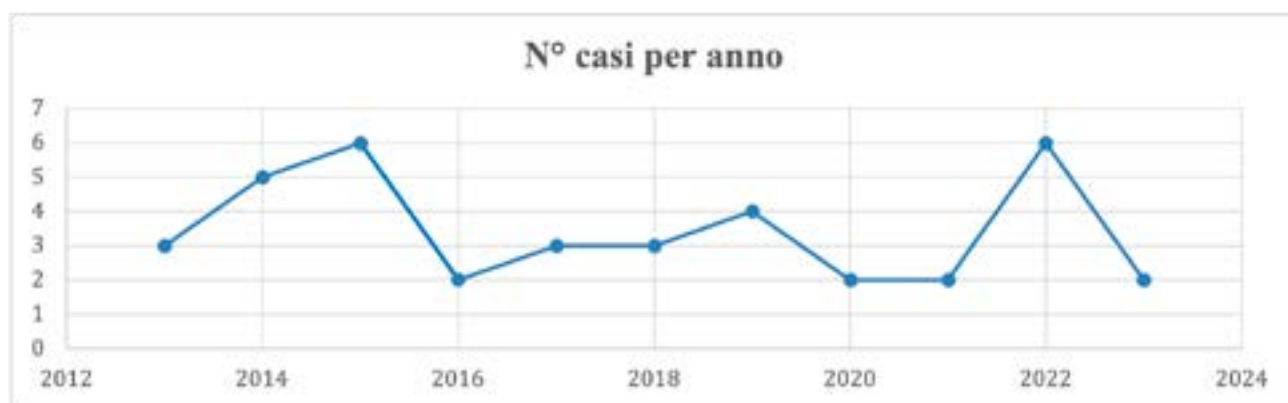
Durante il periodo oggetto di studio sono nati 32103 bambini, 38 di essi sono stati identificati portatori di infezione da cCMV (Tab.1).

La prevalenza della cCMV è stata calcolata dividendo il numero dei neonati con cCMV per il numero totale dei neonati, ed è risultata pari allo 0.1%. La distribuzione dei casi per anno è indicata nella figura 1.

Tabella 1. Numero totale nati versus numero dei casi di cCMV

Anno	Nuovi nati	Numero Casi CMV (%)
2013	3069	3(0.9)
2014	2986	5(0.1)
2015	2949	6(0.2)
2016	2859	2(0.06)
2017	2885	3(0.1)
2018	3020	3(0.09)
2019	2828	4(0.1)
2020	2830	2(0.07)
2021	2964	2(0.06)
2022	2882	6(0.2)
2023	2831	2(0.07)
TOT	32103	38(0.1)

Figura 1 Andamento numero casi di cCMV per anno



Le caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella 2. Si nota l'alta percentuale di neonati prematuri e la discreta percentuale di bambini piccoli per età gestazionale.

Lo screening è stato superato da 33 neonati (86%), 4 neonati sono risultati "fail" bilateralmente, 1 monolateralmente (au sinistro).

La ipoacusia si è manifestata in 7 (=18%) casi, di cui 1(14%) caso riscontrato median-

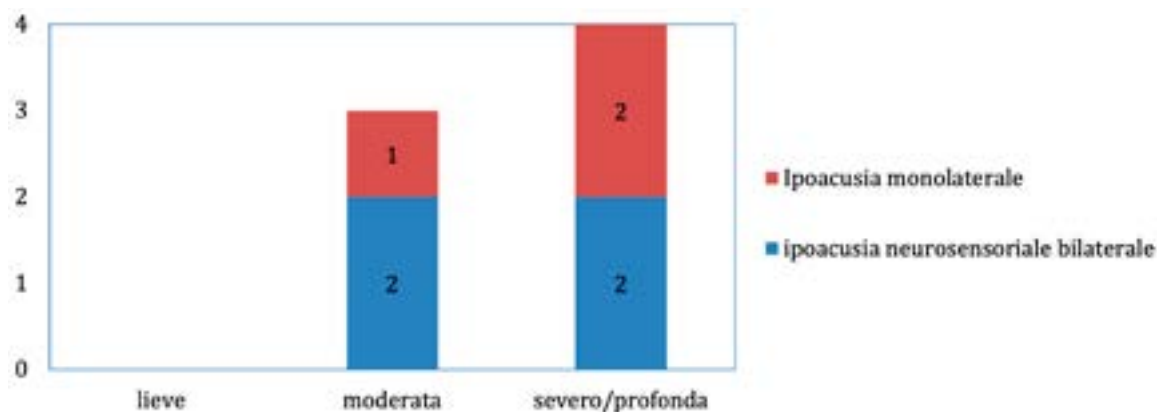
te lo screening audiologico neonatale; 6 casi sono stati diagnosticati alla nascita, 1 caso ha avuto insorgenza tardiva (2%). Quest'ultimo caso, monolaterale e di entità moderata, era uscito dal follow up prima dei 12 mesi. La figura 2 mostra la entità della ipoacusia e mette a confronto i casi monolaterali con i bilaterali. 1 caso ad ipoacusia bilaterale ha avuto carattere fluttuante in un solo orecchio. La terapia antivirale è stata eseguita nel 40 % circa dei casi.

In 13/36 (36%) casi, escludendo i due nati del 2023, il follow up audiologico è stato interrotto prima dei 12 mesi. Si tratta dei casi di normoacusia alla nascita, 3 di essi hanno cambiato residenza.

Tabella 2 Caratteristiche cliniche dei neonati affetti da cCMV

Caratteristiche cliniche	Neonati arruolati N=38
Prematurità (< o = 36 settimane)	19/38 (50%)
SGA (small gestation age <3°c)	8/38 (21%)
Terapia antivirale	15/38 (39.5%)
Lesioni alla risonanza magnetica	
Si	16/38 (42%)
No	20/38 (53%)
Non eseguita	2/38 (5.3%)

Figura 2 Ipoacusia monolaterale versus ipoacusia bilaterale



Discussione

L'identificazione tempestiva dei casi di cCMV consente di trattare precocemente le conseguenze di una eventuale ipoacusia. In assenza di uno screening universale per CMV alla nascita, i casi considerati asintomatici possono sfuggire in quanto rappresentano l'85-90% dei casi totali.

A causa degli effetti negativi che un ritardo diagnostico può avere sullo sviluppo del linguaggio e sullo sviluppo cognitivo in relazione alla severità della ipoacusia ed alla epoca di insorgenza lo sforzo per migliorare le strategie diagnostiche è massimo. Lo screening mirato ("targeted screening") è ampiamente raccomandato come standard di cura, mentre lo screening universale, meno diffuso nel

mondo, rappresenta la strategia ottimale per la identificazione dei neonati con cCMV (Gannt, 2023).

Per quanto attiene la nostra casistica i dati di prevalenza globale del virus sono molto vicini a quelli indicati in letteratura (Lanzieri et al, 2014, Kenneson,2007) ma indubbiamente riflettono la mancanza di uno screening universale per CMV. La distribuzione dei casi per anno sembra suggerire un andamento fluttuante, a "picchi", verosimilmente legato alla diffusione del virus nella comunità.

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche la prematurità e la crescita non congruente con l'età gestazionale rappresentano i tratti principali, confermando la efficacia delle linee guida della SIN nella ricerca dei casi congeniti. La presenza di lesioni cerebrali è frequente

ma non determina necessariamente la comparsa di ipoacusia.

Un recente studio ha evidenziato che nei neonati la presenza di petecchie alla nascita, cisti periventricolari, o la sieroconversione nel primo trimestre correla positivamente con un rischio maggiore di ipoacusia congenita, sebbene il significato della carica virale rimanga incerto (De Cuyper et al, 2023). I quadri più severi vengono primariamente osservati in soggetti con scarsa risposta immunitaria (Griffith et al.,2021)

Secondo alcuni autori i neonati con normoacusia alla nascita, normale conta delle piastrine ed ecografia del cranio normale hanno un basso rischio di ipoacusia unilaterale ad esordio tardivo (Forgeaud et al, 2024). Inoltre la ipoacusia ad insorgenza tardiva è risultata prevalente nei neonati con sieroconversione nel primo trimestre, assente nella sieroconversione al terzo trimestre (De Cuyper et al, 2024).

Il numero dei casi affetti da ipoacusia nel nostro studio è piccolo e non consente valutazioni statistiche. La percentuale di ipoacusia sviluppata è pari al 18%, la maggior parte dei casi ad insorgenza precoce è bilaterale come già evidenziato (Goderis et al, 2014) ed un caso di ipoacusia profonda bilaterale è stato diagnosticato grazie allo screening audiologico neonatale. A tal proposito è stato recentemente pubblicato un documento della American Academy di Audiologia (Kettler et al,2023), che ribadisce la necessità di fare ricerca di CMV per i nati che non superano lo screening audiologico.

Per quanto concerne i casi di ipoacusia ad insorgenza successiva, le cui percentuali variano in modo anche abbastanza ampio nelle casistiche, è importante conoscere i dati epidemiologici locali onde poter implementare i programmi di identificazione precoce e sorveglianza audiologica (Fletcher et al, 2018). Nella nostra casistica si è verificato un caso, corrispondente al 2%, una percentuale non trascurabile. Occorre tenere presente che molti bambini hanno un follow limitato e quindi la percentuale potrebbe essere maggiore.

Un problema emerso riguarda proprio l'elevato numero di bambini normoacusici alla nascita che non hanno proseguito il follow up. Questo risultato è da attribuire a vari fattori,

tra cui la scarsa consapevolezza delle famiglie sulla capacità di questo virus di riattivarsi a distanza di tempo, il lungo periodo della pandemia e le difficoltà ad accedere al servizio.

Si ritiene che il follow up audiologico vada esteso oltre i 6 anni di età anche se ciò comporta un carico sanitario notevole, soprattutto in relazione alla numerosità dei casi asintomatici alla nascita (Bartlett et al, 2017), sebbene il rischio di sviluppare ipoacusia dopo i 5 anni di età non sembri differire da quello dei bambini non infettati (Lanzieri et al, 2017). Va anche ricordato che la ipoacusia è legata a fattori genetici e perinatali che possono interferire con gli effetti della infezione cCMV (Lieu et al, 2020).

In uno studio recente, tra i neonati con cCMV che hanno superato lo screening, il 35% ha dimostrato insorgenza tardiva di ipoacusia, mentre, il 50% dei bambini che non l'hanno superato unilateralmente, ha mostrato insorgenza tardiva nell'orecchio contralaterale (Rohren et al, 2024).A nostro parere la ipocusia rappresenta un sintomo a tutti gli effetti per cui, mantenere ancora questa differenziazione tra sintomatici e asintomatici in relazione all'impairment uditivo appare riduttivo e fonte di complicazione, soprattutto nella comparazione tra le varie casistiche. Il Cytomegalovirus ha caratteristiche neurotropiche, è capace di superare la barriera ematoencefalica e l'orecchio interno comunica con il sistema nervoso centrale. Keymeulen et al, 2023, ad esempio, hanno dimostrato che sia i casi sintomatici che quelli asintomatici sono a rischio di sequele, soprattutto, come già visto, in caso di infezione contratta nel primo trimestre, quali disturbo del linguaggio, anche in assenza di ipoacusia. La necessità di un approccio multidisciplinare al follow up di questi bambini è ormai acclarata.

Conclusioni

Questo studio ha dimostrato la efficacia dei protocolli raccomandati dalle varie società scientifiche, al fine della diagnosi precoce di ipoacusia da cCMV, in particolare la ricerca di CMV nei casi "refer" allo screening audiologico neonatale. Ha inoltre messo in luce le difficoltà e resistenze delle famiglie dei neonati normoacusici alla nascita a completare il follow up ad almeno un anno. Appare importante,

tra le altre considerazioni, implementare gli sforzi per aumentare la consapevolezza delle famiglie riguardo alle potenziali conseguenze della infezione congenita da CMV e favorire la organizzazione dei percorsi di presa in carico di questi bambini.

References

- Bartlett, A.W.; McMullan, B.; Rawlinson, W.D.; Palasanthiran, P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev. Med. Virol.* 2017, 27, e1938.
- Bianchin, G.; Palma, S.; Polizzi, V.; Kaleci, S.; Stagi, P.; Cappai, M.; Baiocchi, M.P.; Benincasa, P.; Brandolini, C.; Casadio, L.; et al. A regional-based newborn hearing screening program: The Emilia-Romagna model after ten years of legislation. *Ann. Ig.* 2023, 35, 297–307
- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Feb;11(2):93-9. doi: 10.1097/00006454-199202000-00007. PMID: 1311066.
- De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer E, Van Hoecke H, Padalko E, Boudewyns A, Gilles A, Muylle M, Kuhweide R, Royackers L, Desloovere C, Verstreken M, Schatteman I, Dhooge I. Risk Factors for Natural Hearing Evolution in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Jan 1;150(1):30-38. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3507. PMID: 37917050; PMCID: PMC10623298.
- Dollard, S.C.; Grosse, S.D.; Ross, D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.* 2007, 17, 355–363.
- Fletcher, K.T.; Horrell, E.M.W.; Ayugi, J.; Irungu, C.; Muthoka, M.; Creel, L.M.; Lester, C.; Bush, M.L. The natural history and rehabilitative outcomes of hearing loss in congenital cytomegalovirus: A systematic review. *Otol. Neurotol.* 2018, 39, 854–864.
- Forte, E.; Zhang, Z.; Thorp, E.B.; Hummel, M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay with the Host Immune Response. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, 130. [CrossRef]
- Fourgeaud J, Magny JF, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, Pinquier D, Minodier P, Astruc D, Patural H, Parat S, Guillois B, Garenne A, Guilleminot T, Parodi M, Bussièeres L, Ghout I, Ville Y, Leruez-Ville M. Predictors of the Outcome at 2 Years in Neonates With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2024 Apr 1;153(4):e2023063531. doi: 10.1542/peds.2023-063531. PMID: 38487823.
- Gantt S. Newborn cytomegalovirus screening: is this the new standard? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Dec 1;31(6):382-387. doi: 10.1097/MOO.0000000000000925. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37820202.
- Griffiths, P.; Reeves, M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021, 19, 759–773.
- Griffiths, P.; Baraniak, I.; Reeves, M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J. Pathol.* 2015, 235, 288–297. [CrossRef]
- Goderis, J.; De Leenheer, E.; Smets, K.; Van Hoecke, H.; Keymeulen, A.; Dhooge, I. Hearing loss and congenital CMV infection: A systematic review. *Pediatrics* 2014, 134, 972–982
- Gugliesi, F.; Coscia, A.; Griffante, G.; Galitska, G.; Pasquero, S.; Albano, C.; Biolatti, M. Where do we stand after decades of studying human cytomegalovirus? *Microorganisms* 2020, 8, 685.
- Kenneson, A.; Cannon, M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev. Med. Virol.* 2007, 17, 253–276.
- Kettler, M.; Shoup, A.; Moats, S.; Steuerwald, W.; Jones, S.; Stiell, S.C.; Chappetto, J. American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns. *J. Am. Acad. Audiol.* 2023.

- Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Laroche S, Mahieu L, Oostra A, Van Mol C, Dhooge I, Smets K. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev.* 2023 Jul;182:105777. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2023.105777. Epub 2023 May 4. PMID: 37187139.
- Kimberlin DW, Aban I, Peri K, Nishikawa JK, Bernatoniene J, Emonts M, Klein N, Bamford A, DeBiasi RL, Faust SN, Jones CE, McMaster P, Caserta M, Ahmed A, Sharland M, Demmler-Harrison G, Hackett S, Sánchez PJ, Shackley F, Kelly D, Dennehy PH, Storch GA, Whitley RJ, Griffiths P; Collaborative Antiviral Study Group (CASG). 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. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38309519.
- Lanzieri, T.M.; Dollard, S.C.; Bialek, S.R.; Grosse, S.D. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int. J. Infect. Dis.* 2014, 22, 44–48.
- Lieu, J.E.C.; Kenna, M.; Anne, S.; Davidson, L. Hearing Loss in Children: A Review. *JAMA* 2020, 324, 2195–2205.
- Linee Guida SIN. :https://www.neonatologia.it/upload/725_CITOMEGALOVIRUS_Aprile_2012.pdf
- Palma S, Forli F, Rossi C, Filice R, D'adamo C, Roversi MF, Monzani D, Lorenzoni F, Botti C, Berrettini S, Bruschini L, Berardi A, Genovese E, Canelli R. The Audiological Follow-Up of Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: An Experience in Two Italian Centers. *Children (Basel).* 2023 Jun 30;10(7):1136. doi: 10.3390/children10071136. PMID: 37508638; PMCID: PMC10378266.
- Pesch, M.H.; Schleiss, M.R. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics* 2022, 150, e2021055896. [
- Rawlinson, W.D.; Boppana, S.B.; Fowler, K.B.; Kimberlin, D.W.; Lazzarotto, T.; Alain, S.; Daly, K.; Doutré, S.; Gibson, L.; Giles, M.L.; et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: Consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect. Dis.* 2017, 17, e177–e188
- Rohren L, Shanley R, Smith M, Yue M, Huang TC, Nelson P, Hernandez-Alvarado N, Schleiss MR, Gravel KE. Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing Loss in Children: Identification Following Universal Newborn Hearing Screening, Effect of Antiviral Treatment, and Long-Term Hearing Outcomes. *Ear Hear.* 2024 Jan-Feb 01;45(1):198-206. doi: 10.1097/AUD.0000000000001411. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37563758; PMCID: PMC10718220.
- S. Singh, AkhilMaheshwari, Suresh Boppana. CMV-induced Hearing Loss..*Newborn (Clarksville).* 2023 ; 2(4): 249–262. doi:10.5005/jp-journals-11002-0081.
- The Joint Committee on Infant Hearing. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *J. Early Hear. Detect. Interv.* 2019, 4, 1–44.
- Tomblin, J.B.; Oleson, J.J.; Ambrose, S.E.; Walker, E.; Moeller, M.P. The influence of hearing aids on the speech and language development of children with hearing loss. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2014, 140, 403–409.
- WHO. Classification of Hearing Impairment. 2013. Available online: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/ (accessed on 20 May 2023).
- Landolfo, S.; Gariglio, M.; Gribaudo, G.; Lembo, D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol. Ther.* 2003, 98, 269–297.
- Nicloux M, Peterman L, Parodi M, et al. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *ArchPediatr* 2020;27(3):160–165. DOI: 10.1016/J.ARCPED.2020.01.006. [PubMed: 32127242]