

Citomegalovirus ed ipoacusie neurosensoriali congenite: aspetti preventivi e terapeutici.

Luigi Maiolino

U.O.S.D. di Audiologia -Policlinico "Gaspare Rodolico-San Marco", Università degli Studi di Catania

Abstract:

Tra le infezioni intrauterine, quella da Cytomegalovirus (CMV) è una di quelle che ricorre con maggiore frequenza, riscontrandosi come infezione primaria, secondo le più recenti statistiche, in un percentuale variabile dall'1% al 4% delle gestanti. Nelle infezioni primarie da CMV la possibilità di trasmissione fetale dell'infezione si aggira su percentuali del 30-40%, valori che possono incrementarsi fino al 70% se la madre contrae l'infezione nel terzo trimestre di gravidanza. L'infezione da CMV costituisce la causa più comune di ipoacusia congenita, da cause non genetiche, anche se l'ipoacusia non sempre si evidenzia alla nascita, potendosi rilevare in epoca più tardiva. L'infezione congenita da CMV risulta in genere responsabile complessivamente del 30% dei casi di sordità a causa ignota e del 43% di quelli con perdita grave o profonda. Si stima che il 2% dei bambini con CMV congenito sviluppi una perdita uditiva sufficientemente grave da soddisfare i criteri di candidatura all'impianto cocleare.

Parole chiave: Citomegalovirus, trasmissione fetale, ipoacusia neurosensoriale, protesizzazione acustica, impianto cocleare

Summary:

Among intrauterine infections, Cytomegalovirus (CMV) is one of those that occurs most frequently, being found as a primary infection, according to the most recent statistics, in a percentage varying from 1% to 4% of pregnant women. In primary CMV infections, the possibility of fetal transmission of the infection is around 30-40%, values which can increase up to 70% if the mother contracts the infection in the third trimester of pregnancy. CMV infection is the most common cause of congenital hearing loss, from non-genetic causes, even if hearing loss is not always evident at birth, as it can be detected later. Congenital CMV infection is generally responsible for a total of 30% of cases of deafness of unknown cause and 43% of those with severe or profound loss. It is estimated that 2% of children with asymptomatic congenital CMV develop hearing loss severe enough to meet the criteria for cochlear implant candidacy.

Keywords: Cytomegalovirus, fetal transmission, sensorineural hearing loss, hearing aids, cochlear implant

Tra le infezioni intrauterine, quella da Cytomegalovirus (CMV) è una di quelle che ricorre con maggiore frequenza, riscontrandosi come infezione primaria, secondo le più recenti statistiche, in un percentuale variabile dall'1% al 4% delle gestanti.

L'infezione da CMV può essere il risultato di un'infezione primaria o non primaria (riattivazione e reinfezione). L'uomo è l'unico serbatoio di infezione del CMV che risiede nei fluidi organici, quali saliva, urine, sangue, liquido seminale, secrezione vaginale e latte, e proprio per questo si trasmette facilmen-

te nell'ambiente domestico e nelle comunità scolastiche (Akpan US, Pillarissetty LS. 2022).

Il contagio può avvenire per contatto da persona a persona prevalentemente tramite l'inalazione o l'ingestione di goccioline di saliva o di muco, più raramente mediante il contatto con l'urina, fenomeno che accade più facilmente nei bambini.

Il virus può essere eliminato dall'organismo infetto anche per mesi o anni dopo la prima infezione, specialmente nei bambini piccoli e non sempre è capace di innescare un processo infettivo con manifestazioni sintomatologiche (Barbi M. et al. 2000, 159-65).

Diversi fattori, quali immunodeficienza, trapianto di organi o di midollo osseo, impiego di farmaci immunosoppressori possono condizionare l'insorgenza della fenomenologia infettiva, così come quello di eventuali complicanze. Le variazioni ormonali tipiche della condizione gestazionale possono peraltro favorire la contrazione dell'infezione o riattivarne la patogenicità in quei soggetti che hanno contratto l'infezione in epoca pre-gravidica.

Nelle infezioni primarie da CMV la possibilità di trasmissione fetale dell'infezione si aggira su percentuali del 30-40%, valori che possono incrementarsi fino al 70% se la madre contrae l'infezione nel terzo trimestre di gravidanza.

La maggior parte dei bambini (85 - 90%) con CMV congenito non presentano sintomi a causa dell'infezione alla nascita, mentre la restante percentuale (10 - 15%) manifesta espressioni fenomeniche alla nascita, quali:

- eruzione cutanea
- ittero
- basso peso alla nascita
- microcefalia
- convulsioni
- retinite
- epatosplenomegalia (La Torre R. et al., 994-1000).

Particolare importanza assume, sulla base di quanto sopra riferito ed in ordine alle possibili complicanze, la titolazione anticorpale nelle donne gravide nei confronti del CMV in modo da adottare tutte le eventuali misure di prevenzione possibili nei confronti della contrazione dell'infezione da parte del nascituro. Vengono rilevati sia gli anticorpi IgM, che testimoniano una infezione recente (generalmente dopo qualche mese dall'infezione non si rilevano più o sono molto bassi), sia gli anticorpi IgG che invece sono tipici di una infezione contratta in passato.

L'esito dell'esame fornisce importanti indicazioni sul momento in cui la paziente potrebbe aver contratto il virus, permettendo di effettuare una stima del livello di rischio durante la gravidanza.

Il virus non si trasferisce dunque sempre al bambino e, anche quando si trasmette, non è conseguenziale che si verifichino problematiche cliniche.

In generale, manifestazioni sintomatologiche si evidenziano in media in 3-6 bambini ogni 100 in cui la madre abbia contratto per la prima volta in gravidanza il CMV e, al massimo, in 3 bambini su 1000 nel caso in cui la madre si sia riammalata (Picone O. et al. 2013, 351-58).

La prevalenza complessiva di infezione congenita da CMV in Italia è stimabile pari allo 0,3% dei nati vivi, potendo presupporre quindi che nascano ogni anno, su circa 550.000 nati vivi, 1.650 bambini infetti e che danni permanenti colpiscano 330 di essi.

In epoca prenatale è possibile verificare se l'infezione è stata contratta dal bambino mediante amniocentesi, da effettuare non prima della 21esima settimana e comunque non prima di 6 settimane dall'infezione materna (Barbi M al. 2006, 156-9; Caroppo MS et al. 2005, 307-11).

In epoca post-natale è possibile verificare l'avvenuta trasmissione del CMV durante la gravidanza mediante valutazione PCR dell'urina o della saliva.

Potrebbe risultare particolarmente utile nel bambino affetto l'effettuazione di un esame ecografico e di risonanza magnetica per rilevare la presenza di eventuali anomalie riconducibili all'infezione da CMV, quali: ritardo di crescita, microcefalia, depositi di calcio in sede encefalica od epatica, anomalie migratorie, alterazioni della sostanza bianca, cisti periventricolari, atrofia cerebrale, ventricolomegalia, aderenze ventricolari, vasculopatia lenticolostriata (Dhondt C. et al. 2019, 636-42).

Nell'ambito della fenomenologia clinica indotta dall'infezione da CMV, il coinvolgimento della funzionalità uditiva assume un significato emblematico, costituendo la causa più comune di ipoacusia congenita, da cause non genetiche, anche se l'ipoacusia non sempre si evidenzia alla nascita, potendosi rilevare in epoca più tardiva (Lanzieri TM et al. 2014, 44-8).

Sebbene l'associazione tra infezione da CMV ed ipoacusia sia stata notata per la prima volta 50-60 anni fa, la storia naturale del coinvolgimento dell'orecchio interno non appare ancora ben definita.

L'ipoacusia neurosensoriale è la conseguenza più comune, colpisce dal 33 al 65% dei neonati sintomatici e dal 7 al 15% di quelli

asintomatici, presentandosi nel 30% dei casi con soglie uditive fluttuanti, caratterizzate da deterioramento o miglioramento nel tempo.

L'infezione congenita da CMV risulta in genere responsabile complessivamente del 30% dei casi di sordità a causa ignota e del 43% di quelli con perdita grave o profonda (>70dBHL).

Per quanto sopra specificato appare quindi molto importante che i bambini affetti da CMV congenito vengano sottoposti costantemente a valutazione audiologica, in maniera tale da poter agire tempestivamente ed assicurare al bambino che si trova in epoca pre-linguale la possibilità di sviluppare le sue abilità comunicative, linguistiche e sociali.

Sotto il profilo economico, bisogna considerare che i costi legati alla sordità infantile sono alti. Considerando solo quelli a carico del servizio pubblico sanitario ed assistenziale e tralasciando, in ragione dell'eccessiva variabilità, la quota a carico delle famiglie, il costo per caso di sordità protesizzato, calcolato fino al raggiungimento della maggiore età, è risultato pari a circa 260.000 euro. In base alla stima di 330 nuovi casi annuali di sordità da CMV congenito, ogni anno si accenderebbe un impegno per il servizio pubblico di circa 86 milioni di euro.

Il deficit uditivo indotto da infezione da CMV presenta in gran parte dei casi carattere progressivo, maggiormente evidente nel periodo adolescenziale, potendo raggiungere anche gradi di severità, soprattutto nei pazienti in cui l'ipoacusia non costituisce la singola manifestazione dell'infezione, bensì si associa ad un più o meno ampio corteo sintomatologico.

In epoca infantile la presenza di un'ipoacusia congenita, già evidenziabile alla nascita, è rilevabile mediante lo studio delle otoemissioni acustiche evocate, tecnica di indagine su cui si basa l'effettuazione dello screening audiologico neonatale, ed eventualmente sulla valutazione dei potenziali evocati uditivi (Fowler KB et al. 1999, 60-4).

Come precedentemente affermato è imprescindibile che nei bambini che abbiano contratto l'infezione da CMV l'effettuazione di un follow-up audiologico a lungo termine per almeno 6 anni: la sorveglianza audiologica dei bambini insieme al monitoraggio delle capacità comunicative sono essenziali per ridurre al minimo le conseguenze avverse della per-

data dell'ipoacusia e richiedono un approccio multidisciplinare al problema.

Importanti osservazioni anatomo-istocito-patologiche hanno permesso di riscontrare in alcuni pazienti la presenza di segni che specificherebbero per il coinvolgimento dell'apparato neurosensoriale, quali: corpi inclusi tipici del CMV, cioè vacuoli multipli comprendenti grappoli di particelle virali nel nucleo delle cellule dell'epitelio del sacco endolinfatico, dei canali semicirculari e dell'utricolo, perdita di cellule ciliate interne ed esterne, di cellule gangliari cocleari.

Per quanto concerne i meccanismi patogenetici alla base dell'ipoacusia da CMV, sono ipotizzabili due diverse vie che potrebbero spiegare la storia clinica della perdita dell'udito di tipo progressivo:

- danno diretto dei neuroni del ganglio spirale o delle cellule ciliate
- danno da CMV causato alle cellule infette dal sistema immunitario ospite.

La scoperta del DNA del CMV nei fluidi dell'orecchio interno dei bambini ha portato diversi autori ad ipotizzare che il CMV danneggi l'orecchio interno non solo quando viene contratto durante la gravidanza e il periodo perinatale ma anche nei periodi più avanzati della vita (McKenna MJ et al 1996, 827-30).

L'interruzione dell'omeostasi del potassio causata da una lesione alla membrana di Reissner o alla stria vascolare con conseguente danno all'organo del Corti può essere il meccanismo principale della perdita dell'udito neurosensoriale nell'infezione congenita da CMV.

Il meccanismo di lesione dell'orecchio interno può essere influenzato da cambiamenti transitori nell'immunità cellulo-mediata dovuti a concomitanti infezioni virali e alla patogenicità del CMV (Yamamoto M. al. 2010, 254-260).

Affinché il virus comunque possa essere definito l'agente eziologico della perdita uditiva, devono essere soddisfatti i seguenti tre criteri:

1. isolamento del virus dall'orecchio interno
2. cambiamenti morfologici nelle cellule cocleari dovuti all'infezione virale
3. antigeni virali rilevati nelle cellule della coclea mediante analisi immunocitochimica.

Il metodo con cui il CMV entra nei neuroni gangliari dell'orecchio interno innescando la cascata di risposte immunologiche che porta all'apoptosi delle cellule dei neuroni gangliari a spirale e alla distruzione della struttura dell'orecchio interno è attualmente oggetto di approfondite ricerche (Kamei T. 2004, 137-43).

Per quanto concerne il versante terapeutico, è ampiamente noto che la terapia antivirale per l'infezione da CMV risulta utile nel prevenire i principali effetti del virus.

Ai neonati sintomatici affetti da CMV viene in genere somministrato valganciclovir o ganciclovir orale per sei mesi. Questi farmaci inibiscono la replicazione del virus interrompendo il meccanismo di sintesi del DNA virale.

Ganciclovir è stato il primo farmaco in assoluto ad essere utilizzato per il trattamento delle infezioni da citomegalovirus umano.

Valganciclovir essendo il profarmaco del ganciclovir, è abbastanza efficace proprio come il Ganciclovir per via endovenosa con minori effetti avversi a breve termine. Questo metodo di trattamento consente di prevenire la progressione della perdita uditiva emigliora anche altre anomalie neurologiche determinate dall'infezione.

Il Ganciclovir potrebbe provocare neutropenia ed è stato anche dimostrato, mediante esperimenti condotti su cavie animali, che possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo di carcinogenesi e di malattie coronariche.

La tossicità del farmaco dovrebbe essere monitorata attentamente quando viene somministrato un trattamento antivirale a lungo termine.

Si stima che il 2% dei bambini con CMV congenito asintomatico sviluppi una perdita uditiva sufficientemente grave da soddisfare i criteri di candidatura all'impianto cocleare.

La prevenzione delle infezioni materne si basa principalmente su interventi comportamentali. Rispetto ai bambini più grandi e agli adulti, i neonati e i bambini piccoli sono più inclini a diffondere il CMV nei fluidi corporei come l'urina e la saliva. La maggior parte delle gestanti contraggono il CMV mentre si prendono cura dei bambini a casa o mentre lavorano negli asili nido. Educare le madri al momento della gravidanza può impedire alla madre di contrarre l'infezione da CMV (Johnson et al. 2012, 55:521).

Strategie comportamentali efficaci includono non baciare i bambini piccoli, astenersi dal cambiare i pannolini e condividere anche cibo e bevande e lavarsi le mani il prima possibile dopo essersi asciugati la bocca e il naso.

Le cause delle infezioni postpartum sono molteplici, come l'esposizione alle secrezioni del tratto riproduttivo materno, attraverso il latte materno, e la trasfusione di sangue sierologico CMV durante il parto. Anche le donne sieropositive possono trarre beneficio dalla limitazione della loro esposizione al CMV.

Bibliografia

1. Akpan US, Pillarisetty LS: Congenital Cytomegalovirus Infection. Stat Pearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
2. Bachor E, Sudhoff H, Litschel R, et al.: The pathology of the temporal bones of a child with acquired cytomegalovirus infection: studies by light microscopy, immunohistochemistry and polymerase-chain reaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000, 16:215-24.
3. Barbi M, Binda S, Primache V, et al. Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol* 2000;17: 159-65.
4. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):39-42.
5. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol* 2006;35(2):206-9.
6. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):156-9.
7. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005; 5:70.

8. Caroppo MS, Tanzi ML, Veronesi L, et al. Sordità neurosensoriale infantile: valutazione dell'impatto economico nella prospettiva della prevenzione vaccinale dei casi da infezione congenita da Cytomegalovirus. *Ann Ig* 2005;17(4):307-11.
9. Dean NJ, Pastras C, Brown D, Camp A: Are viral-infections associated with Ménière's Disease? A systematic review and meta-analysis of molecular-markers of viral-infection in case-controlled observational studies of MD. *PLoS One*. 2019, 14
10. Dhondt C, Maes L, Oostra A, Dhooge I: Episodic vestibular symptoms in children with a congenital cytomegalovirus infection: a case series. *Otol Neurotol*. 2019, 40:636-42.
11. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135:60-4.
12. Johnson J, Anderson B, Pass RF, et al.: Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Obstet Gynecol*. 2012, 55:521.
13. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP: Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis*. 2006, 43:994-1000.
14. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD: Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014, 22:44-8.
15. McKenna MJ, Kristiansen AG, Haines J, et al.: Polymerase chain reaction amplification of a measles virus sequence from human temporal bone sections with active otosclerosis. *Am J Otolaryngol*. 1996, 17:827-30.
16. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al.: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn*. 2013, 33:751-8
17. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, et al.: Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. *Audiol. Neurootol*. 2010,15:254-260
18. Kamei T: Delayed endolymphatic hydrops as a clinical entity. *Int Tinnitus J*. 2004, 10:137-43.