

# Impianto cocleare nel bambino affetto da CMV: nostra esperienza.

A. De Lucia, F. Lalla, A. della Volpe

UOC di Otorinolaringoiatria e Centro Regionale di Riferimento per gli Impianti cocleari  
A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Via Mario Fiore 6, 80127, Napoli

## Abstract

**Introduction.** Sensorineural hearing loss (SNHL) represents the most frequent complication (50% of symptomatic newborns and 10% of asymptomatic newborns) affected by congenital Cytomegalovirus (cCMV) infection. It can be bilateral or unilateral, it can vary in severity (from mild to profound) and has a late onset in approximately 40% of cases. **Materials and methods.** 23 patients were included in the study, enrolled from June 2021 to June 2022, who received a diagnosis of CMV within the first three months of life, 18 patients (approximately 78%), within the first month of life and 5 (approximately 22%) in the prenatal phase. **Results.** Of our patients, fourteen underwent cochlear implantation, 45% had severe to profound hearing loss, and 55% had bilateral profound hearing loss. The mean age of implantation was 26 months and the mean duration of follow-up was 24 months. Eight patients underwent bilateral simultaneous implantation, four bilateral sequential, and two unilateral. **Patient evaluation included:** perception score: percentage of word recognition on closed lists of words, score on expressive language (GALS scale): 0= prelinguistic, 1 = holophrastic, 2 = presyntactic, 3 = protosyntactic, 4= morphosyntactic 1, 5 = morphosyntactic 2; Auditory performance categories: from 0=no response to environmental sounds, to 7=telephone conversation with unknown person. **Conclusions.** The majority of children in our cohort benefited from cochlear implantation, although the significant neurodevelopmental comorbidities associated with CVM result in a negative impact on the outcomes of the CI itself.

**Keywords:** Cytomegalovirus (CMV), cochlear implant (CI), sensorineural hearing loss (SNHL)

## Introduzione

Il Citomegalovirus (CMV) è un virus appartenente alla famiglia degli Herpesvirus ed è estremamente diffuso a livello globale. La trasmissione può avvenire in diverse modalità:

- attraverso il contatto con liquidi biologici (sangue, saliva, urina, lacrime, secrezioni vaginali)
- per via sessuale
- da madre a figlio durante la gravidanza (infezione prenatale)
- da madre a neonato durante il parto (infezione perinatale)
- da madre a neonato attraverso l'allattamento (infezione postnatale).

In genere, la trasmissione perinatale o postnatale non risulta essere associata alla comparsa di un'infezione di tipo sintomatico o di complicazioni tardive neurologiche, se non in rare eccezioni.

L'aspetto più importante è rappresentato dalle infezioni congenite. Un'infezione con-

tratta dalla madre durante la gravidanza e poi trasmessa al feto può, infatti, creare al bambino danni permanenti anche gravi (Barbi, 2006, 156-9).

Il cCMV risulta essere la principale causa di infezione congenita nei Paesi sviluppati, con un'incidenza compresa tra lo 0,3% e il 2,3% di tutti i nati vivi.

L'infezione materna può essere primaria, quando la madre la contrae per la prima volta durante la gravidanza, oppure non primaria quando si verifica la condizione di riattivazione del virus che precedentemente si trovava in fase latente oppure la reinfezione con un nuovo ceppo di CMV in una donna che aveva già contratto l'infezione.

Il rischio di trasmissione al feto varia in base alla tipologia di infezione materna: per l'infezione primaria varia tra il 30% e il 40% nei primi due trimestri di gravidanza e tra il 40% e il 70% nel terzo trimestre. Nel 10% dei casi il bambino è destinato a sviluppare gravi

lesioni permanenti. Il rischio di trasmissione a seguito di infezione non primaria è invece molto più basso (1-2%). Il feto corre un maggior rischio di complicanze, malformazioni congenite o di esiti a distanza, quando si verifica un'infezione primaria durante il primo trimestre della gravidanza. Questo potrebbe causare parto prematuro, aborto spontaneo e morte fetale.

L'infezione congenita è asintomatica alla nascita nel 90% circa dei neonati affetti, ma determina danni permanenti, gravi e ad esordio spesso tardivo, in un quinto circa di tutti gli infetti.

La sordità neurosensoriale, che è bilaterale nella metà e profonda in un quarto dei casi, colpisce il 20% degli infetti ma è rilevabile alla nascita solo in un bambino su due. Altre patologie o problematiche correlate all'infezione da cCMV sono: malformazioni e/o danni neurologici (microcefalia, idrocefalo, calcificazioni endocraniche, corioretinite, ecc.), patologie del sistema gastro-intestinale quali l'epatite a cui segue la cirrosi epatica, dell'apparato emopoietico quali l'anemia eritroblastica (Kenneson, 2007).

Non sono ancora disponibili vaccini o trattamenti farmacologici, di riconosciuta innocuità ed efficacia per la gravida infetta o per il neonato. Le misure preventive, al momento attuabili, sono l'adozione da parte della donna gravida di misure igieniche in grado di ridurre il rischio di infezione e l'individuazione dei neonati infetti, anche asintomatici, che consenta di attivare tempestivamente le azioni terapeutiche correttive e prevenire, almeno in parte, le sequele. Questo intervento è di particolare interesse dato che due terzi dei bambini con danni causati da CMV congenito non sono individuabili clinicamente alla nascita.

L'infezione congenita da CMV è risultata responsabile complessivamente del 30% dei casi di sordità a causa ignota e del 43% di quelli con perdita grave o profonda (>70dBHL). Ne consegue che l'infezione congenita da CMV costituisce la più importante causa non genetica di sordità neurosensoriale.

Sono stati inclusi nello studio 23 pazienti, arruolati da giugno 2021 a giugno 2022, che hanno ricevuto diagnosi di CMV entro i primi tre mesi di vita, 18 pazienti (circa il 78%), entro il primo mese di vita e 5 (circa il 22%) in fase

prenatale. L'età media di diagnosi è stata di 7,3 mesi; sono stati esclusi dallo studio bambini affetti da CMV normoacusici o affetti da neuropatia uditiva coesistente

Al momento della diagnosi, 16 pazienti presentavano ipoacusia di tipo percettivo bilaterale, asimmetrica in 9/16 bambini, mentre 7 pazienti presentavano ipoacusia percettiva monolaterale.

Nel corso del periodo di monitoraggio, due dei 7 bambini con SNHL monolaterale hanno sviluppato ipoacusia di tipo percettivo anche all'orecchio inizialmente non coinvolto, con soglia uditiva asimmetrica.

14 bambini hanno avuto un peggioramento della soglia nel corso dei primi 10 mesi di monitoraggio.

Nella nostra coorte di bambini sintomatici affetti da CMV che hanno sviluppato un SNHL, il 78% ha avuto una perdita bilaterale, con progressione in gravità in circa il 40% dei pazienti con perdita unilaterale.

## Discussione

Il citomegalovirus rimane una delle cause più significative di incidenza di ipoacusia di tipo percettivo permanente in neonati e nei bambini piccoli, si riporta, infatti, che il 3-5% di tutti i bambini affetti da cCMV sviluppano una SNHL bilaterale da moderata a profonda. In particolare si stima che il 15-20% di bambini affetti da ipoacusia percettiva bilaterale da moderata a profonda, abbiano potuto contrarre infezione congenita da CMV misconosciuta. Nella nostra coorte l'87% dei pazienti presenta SNHL bilaterale, monolaterale nel restante 13%.

Un importante dato è rappresentato, inoltre, dalle sequele radiologiche che sono state riscontrate in circa il 74% dei nostri pazienti, sequele che non ci consentono comunque di prevedere quali bambini svilupperanno una perdita uditiva alla nascita o progressiva. Questo rende lo screening audiologico, seguito da un lungo periodo di sorveglianza audiologica, anche in pazienti che hanno eseguito trattamento antivirale, necessari per poter praticare un intervento precoce in termini di protesizzazione acustica o impianto cocleare. Pinninti et al. (Pinninti, 2022) stimano che il 60% dei bambini affetti da cCMV hanno sviluppato un SNHL entro i due anni e mezzo e

l'80% entro i cinque anni. Inoltre, nei bambini che hanno superato lo screening neonatale in una o entrambe le orecchie, il 50% ha sviluppato una perdita uditiva entro tre anni e mezzo nell'orecchio che è passato unilateralmente e il 50% entro i cinque anni in caso di PASS bilaterale (Fowler, 1999). I dati dimostrano un precoce e rapido deterioramento dell'udito nei bambini con SNHL correlato al CVM, a ulteriore sostegno dello screening neonatale universale e di un attento follow-up audiologico (Barbi 2006, 206-9).

Nella nostra esperienza l'infezione congenita da CMV richiede un monitoraggio audiologico periodico a intervalli di 6 mesi almeno fino ai 5 anni di età, con frequenti controlli mensili in caso di fluttuazione dei livelli uditivi; tenendo presente che le frequenti infezioni dell'orecchio nei bambini piccoli possono determinare una riduzione dell'acuità uditiva di tipo trasmissivo, che sovrapponendosi all'SNHL, può ritardare l'ottenimento dei dati audiologici di base e rendere necessari controlli più ripetuti.

L'ipotesi che le comorbidità legate al CVM possano contribuire a prestazioni di CI inferiori nei bambini affetti da CVM rispetto a quelli non affetti da CVM è stata valutata nelle nostre analisi secondarie. In particolare abbiamo considerato come l'IC, pur migliorando la comprensione del parlato, si associ ad uno sviluppo del linguaggio più scarso rispetto a quello di altri bambini impiantati, soprattutto quelli con ipoacusia genetica isolata senza disturbi associati (Ciorba, 2009).

hanno confrontato 16 bambini impiantati con ipoacusia profonda congenita correlata al CMV rispetto a 8 bambini impiantati con ipoacusia profonda correlata alla mutazione della connessina 26; l'impianto cocleare ha migliorato la comprensione del parlato nei primi, ma lo sviluppo del linguaggio è rimasto inferiore rispetto ai secondi. Risultati comparabili sono stati anche da Yoshida et al (Yoshida, 2009) che, in un confronto tra 4 bambini con infezione congenita da CMV rispetto a 17 con perdita dell'udito non correlata al CMV, descrive una produzione vocale e l'intelligibilità del parlato più scarse nei casi di CMV.

Le prestazioni inferiori dell'IC nei bambini con CMV sono state attribuite alle comorbidità nella maggior parte degli studi e confermate da ulteriori confronti statistici, ma nonostan-

te questo gli stessi studi hanno sottolineato che i bambini con SNHL correlata al CMV traggono beneficio dall'impianto cocleare.

Il trattamento antivirale del CMV congenito sembra essere un importante fattore prognostico per la progressione uditivo/percettiva dei pazienti con impianto cocleare (Luck, 2017).

## Risultati

Dei nostri pazienti, quattordici sono stati sottoposti a impianto cocleare, il 45% aveva una perdita uditiva da grave a profonda e il 55% aveva una perdita uditiva profonda bilaterale. L'età media dell'impianto era di 26 mesi e la durata media del follow-up è stata di 24 mesi. Otto pazienti sono stati sottoposti a impianto bilaterale simultaneo, quattro bilaterali sequenziali e due monolaterale. Dodici pazienti presentavano alterazioni della sostanza bianca alla risonanza magnetica, soprattutto nelle regioni periventricolari e corticali, 6 avevano comorbidità neurologiche associate e 4 presentavano un ulteriore ritardo dello sviluppo neurocognitivo di gravità variabile, con una prognosi sfavorevole per il linguaggio orale.

La valutazione dei pazienti comprendeva:

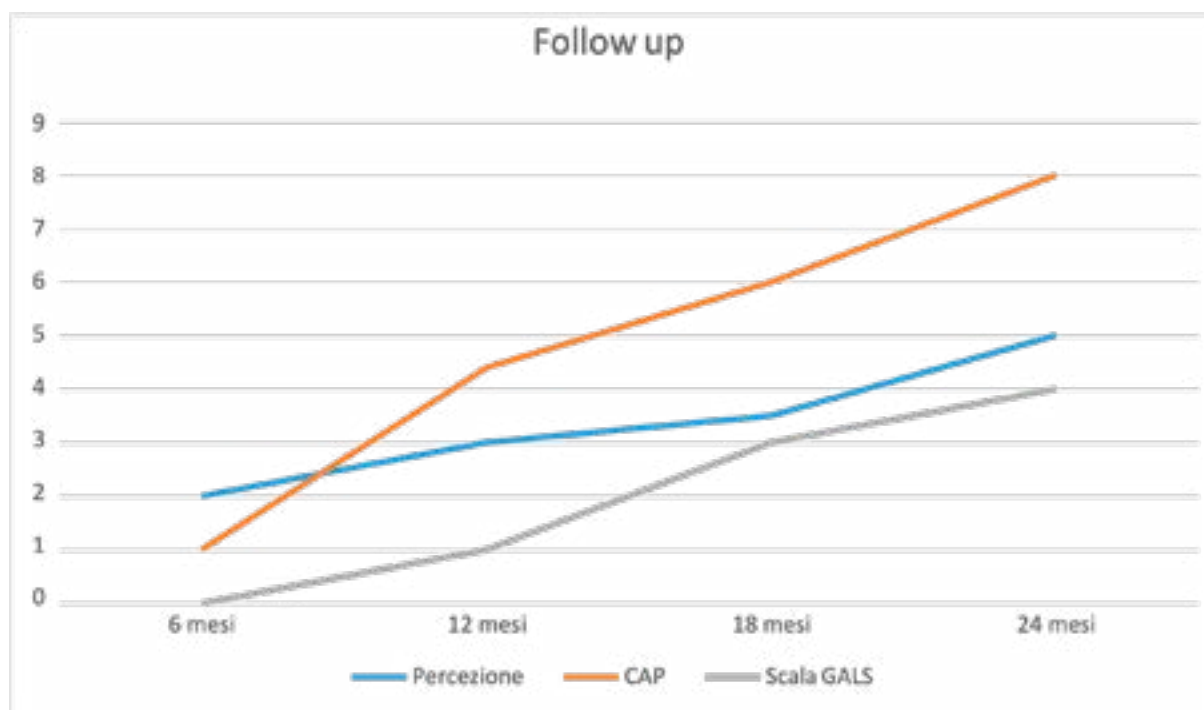
punteggio di percezione: percentuale di riconoscimento di parole su liste chiuse di parole, punteggio su linguaggio espressivo (scala GALS): 0= prelinguistico, 1 = olofrastico, 2 = presintattico, 3 = protosintattico, 4= morfosintattico 1, 5 = morfosintattico 2;

Categorie di prestazioni uditive (CAP): da 0=nessuna risposta ai suoni ambientali, a 7=conversazione telefonica con persona sconosciuta.

Il follow up a 6 mesi, un anno, 18 mesi e due anni dopo IC ha evidenziato, per quanto concerne i punteggi della lista di parole (CAP) rispettivamente il 35,56%, il 64,52%, l'82,93% e il 100%.

Undici pazienti sono stati sottoposti a test su linguaggio espressivo di produzione, tre piccoli pazienti non hanno potuto sostenerlo per la presenza di un disturbo neurocognitivo associato, il punteggio medio è stato di 2,25 a 24 mesi dall'IC con un punteggio migliore per i bambini con IC bilaterale. (Grafico 1)

Grafico 1.



## Conclusioni

La maggior parte dei bambini della nostra coorte ha tratto beneficio dall'impianto cocleare, anche se le significative comorbidità del neurosviluppo associate al CVM determinano un impatto negativo sui risultati dell'IC stesso.

Ciò sottolinea l'importanza di una gestione multidisciplinare di questi pazienti e la necessità di una esaustiva informazione ai genitori all'atto della proposta di IC su quelli che possono essere i fattori prognostici negativi per quanto riguarda la progressione linguistica (Bolduc, 2021).

## Riferimenti bibliografici

- Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. (2006a). Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 25(2):156-9.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. (2006b) *J Clin Virol* 35(2):206-9.
- Bolduc Simon-Pierre H. , Richard Bussièeres, Daniel Philippon, and Mathieu Côté. The correlation of congenital CMV infection and the outcome of cochlear implantation. (2021) *J Int Adv Otol.* May; 17(3): 190-194.
- Ciorba A, Bovo R, Trevisi P, Bianchini C, Arboretti R, Martini A. Rehabilitation and outcome of severe profound deafness in a group of 16 infants affected by congenital cytomegalovirus infection. (2009) *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 266(10):1539-46.
- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? (1999) *J Pediatr* 135:60-4.
- Kenneson A, Cannon MJ. (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 17(4):253-76.

- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D. Congenital cytomegalovirus: A European expert consensus statement on diagnosis and management. (2017) *Pediatr Infect Dis J*. 36(12):1205–12. 13.
- Pinninti S, Boppana S. 2022. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. *Curr Opin Infect Dis*. 1;35(5):436-441.
- Yoshida H, Kanda Y, Takahashi H, Miyamoto I, Yamamoto T, Kumagami H. Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection. (2009) *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol* 30(6):725–30.