

L'impianto cocleare nel CMV congenito: indicazioni e outcomes. L'esperienza di un centro pediatrico.

M.Guidi¹, F.Trabalzini²

¹Dipartimento di Otorinolaringoiatria. Ospedale Pediatrico Meyer IRCS, Viale G. Pieraccini 24, 50139, Firenze.

²Dipartimento di Otorinolaringoiatria. Ospedale Pediatrico Meyer IRCS, Viale G. Pieraccini 24, 50139, Firenze.

Abstract

L'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV) è la principale causa non genetica di ipoacusia neurosensoriale. La diagnosi di infezione da cCMV può essere eseguita attraverso la ricerca di DNA virale nelle urine entro tre settimane dalla nascita, o successivamente mediante analisi PCR su campioni di sangue. In letteratura esistono molte controversie riguardo la prevenzione, la diagnosi e il trattamento. L'ipoacusia congenita può essere riscontrata in epoca neonatale mediante screening audiologico alla nascita, talvolta però l'ipoacusia da cCMV può insorgere più tardivamente, anche in epoca scolare, e potrebbe avere carattere progressivo, ed essere mono o bilaterale. In tutti i casi di infezione congenita da CMV è pertanto fondamentale un lungo follow-up audiologico. L'indicazione al tipo di trattamento riabilitativo dell'udito dipende dal tipo e dall'entità di ipoacusia. Attualmente l'impianto cocleare rappresenta una soluzione nelle ipoacusie severe-profonde sia bilaterali che monolaterali, anche nelle ipoacusie che si manifestano tardivamente e in maniera progressiva.

Keywords: CMV, infezione congenita, ipoacusia

Summary

Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection is the main non-genetic cause of sensorineural hearing loss. Diagnosis of cCMV infection can be performed by testing for viral DNA in urine within three weeks of birth, or later by PCR analysis of blood samples. There is much controversy in the literature regarding prevention, diagnosis and treatment. Congenital hearing loss can be detected in the neonatal period by audiological screening at birth, but sometimes cCMV hearing loss can arise later, even in school age, and may be progressive, unilateral or bilateral. In all cases of congenital CMV infection, a long audiological follow-up is therefore essential. The indication for the type of hearing rehabilitation treatment depends on the type and the extent of hearing loss. Currently, the cochlear implant represents a solution for severe-profound hearing loss, even in cases of hearing loss that manifests itself late and progressively.

Keywords: CMV, congenital infection, hearing loss

1. Introduzione

Attualmente, nei Paesi industrializzati l'ipoacusia riguarda 1-2 neonati su 1000 nati vivi. La prevalenza aumenta a 2-3 casi su mille a 5 anni di vita e a 3-4 casi su mille in adolescenza.

In Italia l'articolo 38 del DPCM del 12 gennaio 2017 relativo alla definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) garantisce lo screening uditivo a tutti i neonati. Nel 2022, è stato pubblicato il rapporto ISTISAN 22/17 inerente "lo screening uditivo e visivo:

raccomandazioni" affinché lo screening venga eseguito entro il primo mese di vita secondo protocolli standardizzati.

Le Raccomandazioni internazionali considerano lo screening uditivo neonatale universale un fattore decisivo per una buona formazione scolastica e per garantire maggiore inclusione sociale e lavorativa, in particolare se la diagnosi è associata ad una riabilitazione uditiva precoce (WHO 2021; Dang 2023).

Nell'ambito dello screening, la mancanza di un sistema di monitoraggio attivo comporta un elevato numero di neonati persi al follow-up e una minore percentuale di neonati Refer che effettuano l'iter diagnostico completo (Bubbico 2021, 433-442).

È noto che in più del 50% dei casi l'ipoacusia è dovuta a fattori genetici ed è sindromica nel 30% dei casi, isolata nel restante 70%. In circa il 14% dei casi l'ipoacusia è dovuta invece, ad un'infezione congenita da Citomegalovirus (cCMV) (WHO 2021).

La maggior parte dei neonati affetti da cCMV risultano asintomatici alla nascita, il 10% invece presenta sintomi quali anemia, ittero, epato/splenomegalia, basso peso alla nascita, ritardo di crescita e disturbi neurologici di vari tipo e grado di gravità. L'ipoacusia dovuta a tale infezione virale può essere già presente alla nascita oppure manifestarsi più tardivamente. In letteratura è stimato che circa il 70-80% dei bambini con cCMV presenterà ipoacusia profonda mentre il 20-30% avrà un'ipoacusia lieve-moderata, mono o bilaterale. Circa il 2% dei bambini asintomatici alla nascita sviluppano ipoacusia severa-profonda candidabile all'impianto cocleare (Singh 2023, 249-262).

Nello studio vengono presentati alcuni casi clinici giunti all'osservazione di un centro di III livello per la diagnosi e il trattamento dell'ipoacusia in bambini affetti da cCMV. Verranno discusse le varie problematiche di questi bambini "complessi" la cui gestione deve essere multidisciplinare.

2. Materiali e metodi

Questo studio retrospettivo è stato effettuato analizzando il database del dipartimento di malattie infettive dell'ospedale pediatrico Meyer di Firenze (Italy) relativo ai pazienti affetti alla nascita da cCMV.

Nella regione toscana il protocollo di screening audiologico neonatale prevede che in tutti i casi di infezione intrauterina da cCMV, il bambino deve essere sottoposto a valutazione audiologica presso un centro di III livello ogni 6-12 mesi fino ai 3 anni di vita e dopo annualmente fino ai 6 anni.

I neonati risultati refer allo screening con otoemissioni acustiche (TEOAE) devono eseguire ABR automatico (aABR) entro il primo

mese di vita. Qualora lo screening di II livello (otoemissioni e aABR) sia refer, il bambino viene inviato presso un centro di III livello per eseguire una valutazione audiologica completa che prevede anche l'ABR con ricerca di soglia entro il terzo mese di vita.

A tutti i neonati risultati refer allo screening di I livello (con otoemissioni) viene eseguita la ricerca del CMV nelle urine.

Da gennaio 2016 a dicembre 2023 sono stati considerati 25 bambini affetti da cCMV seguiti presso il centro di Malattie infettive dell'ospedale Meyer e affetti da ipoacusia neurosensoriale. Di questi, cinque bambini affetti da ipoacusia severa-profonda e sottoposti a intervento di impianto cocleare sono stati considerati. L'intervento è stato eseguito presso questo ospedale da due operatori (F.T e M.G).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione logopedica e audiologica (esame audiometrico tonale e/o comportamentale infantile a seconda dell'età, prova vocale, impedenzometria) pre e post operatoria con follow-up periodici, Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) dell'encefalo e valutazione genetica. I pazienti candidati all'intervento hanno eseguito nel pre-operatorio anche la Tomografia Computerizzata (TC) dell'orecchio, senza mezzo di contrasto.

Ai genitori dei pazienti di cui è stato illustrato il caso, sono state poste delle domande che non fanno parte di un questionario inerente la qualità di vita standardizzato ma che sono state pensate per valutare:

- il livello di conoscenza sull'argomento infezione congenita da CMV;
- il livello di conoscenza e di informazione che avevano ricevuto sulle possibilità di riabilitazione uditiva dopo la diagnosi di ipoacusia;
- le aspettative che avevano sull'impianto cocleare;
- il tipo di esperienza che hanno avuto con l'impianto cocleare.

Tutti i genitori sono stati informati della raccolta dei dati utilizzati a scopo di ricerca e hanno espresso il loro consenso alla ricerca stessa.

Non è stato possibile eseguire un'indagine statistica per il numero limitato di casi presentati.

3. Risultati

Caso 1, M.N 9 anni

Femmina, prematura, nata a 36 settimane + 6 giorni con taglio cesareo d'urgenza per rottura delle membrane amniocoriali (PROM) e alterazioni del tracciato cardiografico. Peso alla nascita 2365 grammi, Indice di Apgar 8-9. Riferita familiarità negativa per ipoacusia.

Al VII mese di gravidanza riscontro di infezione materna da CMV per cui la bimba ha eseguito dal secondo giorno di vita terapia antivirale con valanganciclovir per 6 settimane.

Dopo la nascita la bimba è stata ricoverata in terapia intensiva neonatale (TIN) per circa 30 giorni per ipoglicemia; ha presentato ittero, sottoposto a fototerapia, ed epatosplenomegalia.

Lo screening audiologico alla nascita è risultato refer a destra e pass a sinistra, sia alle TEOAE che all'aABR.

L'ecografia cerebrale ha mostrato alterazioni riconducibili a infezione congenita da CMV. La ricerca del CMV DNA mediante PCR (Polymerase chain reaction) nelle urine è risultata positiva. La bimba è quindi stata presa in carico dal dipartimento di Malattie infettive dell'ospedale Meyer.

All'esame obiettivo, da segnalare una lieve microtia dell'orecchio sinistro che appare ad ansa. Non altre varianti fenotipiche.

L'ABR con ricerca di soglia a un mese di vita ha mostrato soglia uditiva pari a 60 dB HL a destra e normoacusia sinistra, per le frequenze 2-4 KHz; i successivi ABR con ricerca di soglia hanno confermato il quadro fino all'età di 3 anni quando l'ABR ha mostrato una soglia pari a 65 dB HL a destra e pari a 60 dB HL a sinistra, per le frequenze 2-4 KHz, e un esame audiometrico comportamentale infantile in campo libero che indicava una soglia intorno a 45-55 dB HL. Il timpanogramma era nella norma bilateralmente e il riflesso stapediale evocabile bilateralmente.

A 3 anni è stata posta quindi indicazione alla prova con protesi acustiche retroauricolari bilateralmente in quadro di ipoacusia di grado moderato bilaterale.

Lo sviluppo motorio è stato riportato come regolare, in presenza di ritardo di linguaggio per cui ha iniziato trattamento logopedico e

neuropsichiatrico infantile, 3 volte a settimana. Alle valutazioni neuropsichiatriche infantili, veniva segnalata una buona comprensione verbale in un quadro imortante di iperattività.

Dopo due mesi, l'esame audiometrico comportamentale infantile in campo libero indicava una soglia di 50 dB HL e l'audiometria protesica in campo libero una soglia intorno a 45 dB HL. L'esame audiometrico comportamentale infantile Peep-Show mostrava una soglia pari a 65 dB HL a destra e pari a 60 dB HL a sinistra. Il timpanogramma era di tipi C a basso gradiente bilateralmente (- 100 mmH₂O a destra e -150 mmH₂O a sinistra), riflesso stapediale era normoevocabile a destra ma assente a sinistra.

Dopo 6 mesi, i genitori riferivano peggioramento dello sviluppo linguistico con regressione. L'esame audiometrico comportamentale Peep-Show mostrava una soglia pari a 85 dB HL a sinistra e pari a 95 a destra sulle frequenze gravi e medie mentre la soglia sulle frequenze acute era intorno a 80 dB HL bilateralmente. L'audiometria protesica mostrava una soglia uditiva intorno a 55 dB HL. Il timpanogramma era nella norma bilateralmente e i riflessi stapediale non evocabili.

La RMN di encefalo, tronco encefalo e rocche petrose poneva in risalto un' "alterazione di segnale a carico del parenchima encefalico, in stretta adiacenza ai corni frontali e alle pareti ventricolari superiori. Sfumata alterazione di segnale della sostanza bianca in corrispondenza del nucleo dentato destro e periventricolare posteriore. Multiple alterazioni focali di segnale a livello frontale e parietale bilaterale e a carico della sostanza bianca sottocorticale polare temporale. Dilatazione degli spazi perivascolari di Virchow-Robin a sede sopratentoriale."

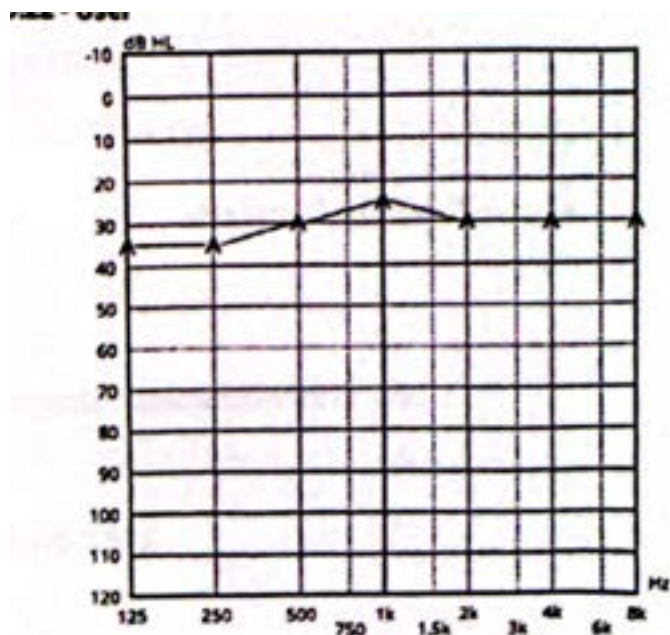
Le indagini genetiche molecolari delle varianti più frequentemente associate a ipoacusia nei geni GJB2, GJB6 e nei geni mitocondriali, hanno dato esito negativo. Dall'analisi di geni associati a forme più rare di ipoacusia sono emerse le varianti c.2971C>T p.(Arg991) nel gene PCDH15 in eterozigosi e c.2431C>T p.(Arg811Cys) nel gene MYO7A in eterozigosi.

Nel 2019, a 4 anni di vita, veniva eseguita TC orecchio, nella norma. Il mese dopo la bimba è stata sottoposta a intervento chirurgico di impianto cocleare sinistro (tipo Cochlear).

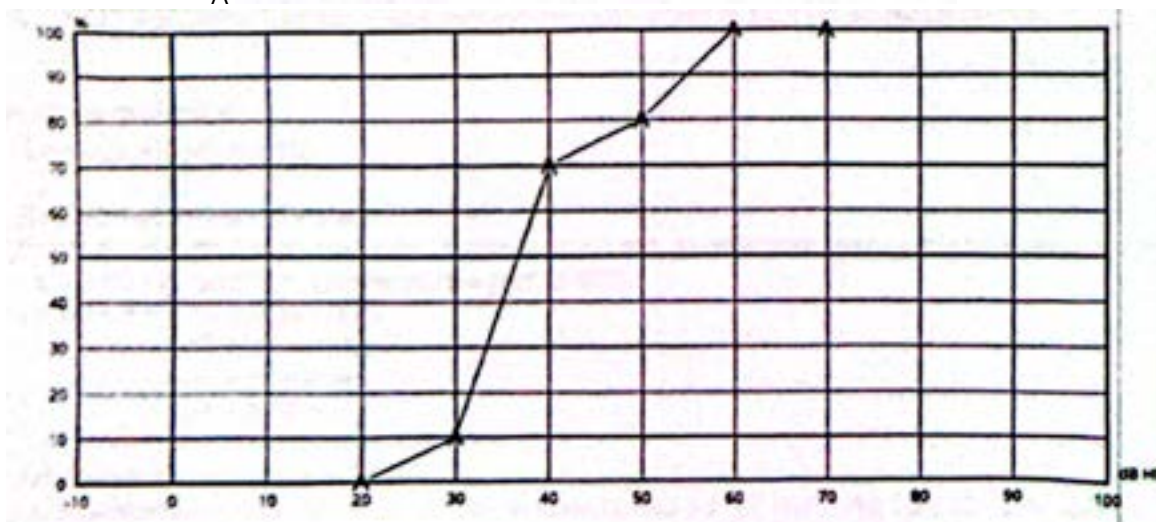
Dal momento dell'attivazione dell'impianto cocleare sinistro, avvenuto 15 giorni dopo l'intervento, la bimba ha sempre rifiutato di indossare la protesi acustica destra. Le valu-

tazioni audiologiche successive, eseguita ogni circa 6-8 mesi, mostrano una soglia uditiva con impianto cocleare sinistro pari a 25-30 dB HL, Fig. 1.

Fig. 1 Soglia audiometrica in campo libero con solo IC sinistro (A); prova vocale in campo libero con IC sinistro (B). Utilizzando parole bisillabiche infantili a 60 dBA HL, in quiete la discriminazione è del 100%, in presenza di S/R + 10 la discriminazione è del 100%, in presenza di S/R +5 la discriminazione è del 90%, in presenza di S/R +0 la discriminazione è dell'80%. S/R: rapporto segnale-rumore.



A



B

Al follow-up logopedico a 7 anni di vita, le competenze percettivo-uditive apparivano adeguate, la comprensione verbale adeguata sia per richieste semplici e contestuali che per richieste più articolate come parlare di sè e di fatti accaduti; dal punto di vista della pro-

duzione lessicale, vi erano imprecisioni articolatorie soprattutto in relazione alla rapidità di dialogo. Il bagaglio lessicale era costituito soprattutto da parole ad alta frequenza di utilizzo e le frasi erano composte in media da 6 elementi e non sempre veniva rispettata la

concordanza tra le parti e l'ordine corretto dei costituenti.

A 8 anni, le competenze percettivo-uditive erano adeguate per rumori ambientali, stimoli sonori e brevi messaggi verbali; la comprensione verbale adeguata, utilizzava frasi brevi ma in maniera corretta; emergevano ancora alcuni processi fonologici errati nella produzione e il repertorio lessicale appariva immaturo per l'età ma in progressiva evoluzione.

All'ultima valutazione logopedica, a 9 anni, la comprensione verbale appare adeguata, il repertorio lessicale è costituito da parole ad alta e media frequenze d'uso; la frase è ampia, con fragilità morfosintattiche.

Attualmente la bimba esegue logopedia due volte a settimana e valutazioni periodiche di neuropsichiatria infantile con cadenza semestrale.

È stato più volte proposto negli anni alla famiglia l'intervento di cocleare a destra che per il momento non è stato accettato.

Caso 2, I. G 15 anni

Femmina, non sono riportati fattori di rischio anamnestici nel periodo pre e perinatale. Riferita familiarità negativa per ipoacusia.

Lo screening audiologico alla nascita con otoemissioni e aABR risultava refer bilateralmente; la successiva ricerca del CMV DNA mediante PCR nelle urine è risultata positiva. Presa in carico dal dipartimento di malattie infettive, è stata eseguita terapia antivirale con Valganciclovir per 6 mesi.

L'ABR con ricerca di soglia al primo mese di vita mostrava una soglia uditiva intorno a 70 dB HL bilateralmente a 2-4 KHz. L'ABR ripetuto a 4 mesi di vita, era analogo al precedente.

La protesizzazione bilaterale è stata avviata precocemente a 5 mesi di vita.

A partire dai 2 anni di vita è emerso un peggioramento uditivo con riscontro all'ABR di una soglia intorno a 100 dB HL a destra e 80 dB HL a sinistra per le frequenze 2-4 KHz.

La bambina è stata inserita in lista operatoria e a 2 anni e mezzo è stato eseguito l'intervento di impianto cocleare destro, previa esecuzione di TC orecchio e RMN encefalo e rocche petrose.

È stata posta indicazione a stimolazione bimodale con impianto cocleare destro e pro-

tesi acustica sinistra. Ai follow-up audiologici l'esame audiometrico comportamentale Peep-Show con impianto cocleare mostrava una soglia uditiva pari a 40 dB HL.

Dopo un anno dall'intervento è stata eseguita la rimozione dell'impianto per malfunzionamento dello stesso. La bimba ha utilizzato con beneficio il nuovo impianto per 4 anni poi ne ha interrotto l'utilizzo e attualmente indossa solo la protesi acustica sinistra.

La bimba non ha sviluppato il linguaggio e utilizza il linguaggio gestuale e la LIS, continua a eseguire logopedia due volte a settimana.

All'ultimo follow-up audiologico, la prova audiometrica protesica mostra in campo libero una soglia uditiva pari a 45 dB HL, le risposte appaiono incerte e non sempre ripetibili.

Caso 3, I.J 6 anni

Femmina, nata a 37 settimane + 6 giorni con parto spontaneo, non fattori di rischio anamnestici pre e perinatali per ipoacusia. Riferita familiarità negativa per ipoacusia.

Lo screening audiologico alla nascita con otoemissioni e aABR era refer bilateralmente, la ricerca del CMV DNA mediante PCR nelle urine è risultata positiva. Presa in carico dal dipartimento di malattie infettive, è stata eseguita terapia antivirale con Valganciclovir per 6 mesi.

Gli ABR con ricerca di soglia eseguiti a 1-3 e 6 mesi di vita hanno confermato il quadro di ipoacusia profonda bilaterale per cui è iniziata la protesizzazione acustica dai 4 mesi di vita.

All'esame obiettivo riscontro di microcefalia.

La RMN di encefalo, tronco encefalo e rocche petrose mostrava una "diffusa alterazione di segnale della sostanza bianca periventricolare, diffuso ampliamento degli spazi perivascolari di Virchow-Robin e assottigliamento del corpo calloso. Asimmetria dei ventricoli laterali, il destro di ampiezza maggiore; polimicrogiria frontale bilaterale e parietale anteriore."

La TC orecchio mostrava un aspetto tozzo dei condotti uditivi interni e un minimo dismorfismo cocleare bilaterale.

All'età di 10 mesi è stato eseguito intervento di impianto cocleare bilaterale simultaneo.

Non sono stata riscontrate complicanze peri e post intervento.

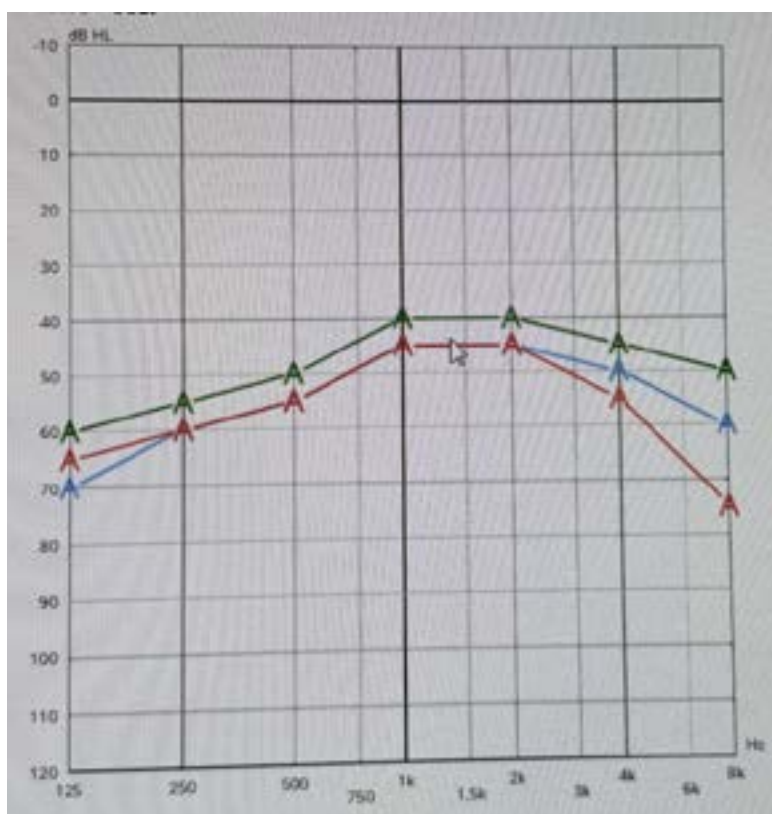
Alla valutazione genetica, l'analisi dei geni GJB2 e GJB6 è risultata nella norma. L'analisi del pannello NGS dei geni associato a ipoacusia è attualmente in corso.

I follow-up audiologici sono stati eseguiti regolarmente ogni 6 mesi, si allega l'esame au-

diometrico dell'ultimo controllo a 3 anni di vita della bimba, (Fig.2).

La bambina presenta una buona intenzionalità comunicativa, verbale e non verbale; la comprensione di parole e farsi appare deficitaria. Esegue logopedia due volte a settimana, svolge la comunicazione aumentativa alternativa (CAA) e psicomotricità una volta a settimana

Fig. 2. Esame audiometrico comportamentale Peep-Show con entrambi gli IC (soglia verde), con solo l'IC destro (soglia rossa) e con solo IC sinistro (soglia blu).



Caso 4, B.M 6 anni

Maschio, nato a 39 settimane + 7 giorni con parto spontaneo, indice di Apgar 9-10, peso alla nascita 2940 gr. Riferita familiarità negativa per ipoacusia.

Lo screening audiologico alla nascita con otoemissioni e aABR risultava refer a destra e pass a sinistra. La ricerca del CMV DNA mediante PCR nelle urine è risultata positiva. Presa in carico dal dipartimento di malattie infettive, è stata eseguita terapia antivirale con Valganciclovir per 6 mesi.

Gli ABR con ricerca di soglia eseguiti a 1, 3, 6 e 12 mesi di vita hanno confermato il quadro

di ipoacusia profonda destra (soglia > di 100 dB HL) e normoacusia sinistra per le frequenze 2-4 KHz.

La RMN di encefalo, tronco encefalo e rocche petrose mostrava "alterazione di segnale a carico della sostanza bianca periventricolare posteriore e assottigliamento del corpo calloso, dilatazione del sacco endolinfatico bilateralmente, maggiore a destra, aspetto tozzo dei condotti uditivi interni."

I test genetici sono risultati negativi per mutazioni a carico dei geni GJB2, GJB6 e dei geni mitocondriali.

A 3 anni l'esame audiometrico comportamentale Peep-Show mostrava una soglia uditiva sinistra pari a 40 dB HL sulle medio-gravi frequenze della scala tonale con deep di grado moderato a 65 dB HL sulla frequenza 4 KHz e una soglia destra intorno a 65-80 dB HL. L'esame era stato eseguito in assenza di mascheramento dell'orecchio migliore. Timpanogramma di tipo B (piatto) bilateralmente.

I successivi esami audiometrici comportamentali Peep-Show mostravano ipoacusia trasmissiva sinistra di grado moderato, anacusia destra e timpanogramma di tipo B bilaterale.

Le valutazioni logopediche indicavano competenze linguistiche inferiori allo sviluppo normotipico. All'età di quattro anni il bimbo è stato sottoposto a intervento di impianto cocleare destro.

A 6 mesi dall'intervento, i test di riconoscimento di bisillabi infantili presentati a voce registrata all'intensità di 60 dBA HL con impianto cocleare destro, in quiete, con S/R + 10 dB, con S/R + 5dB hanno determinato un riconoscimento del 100% delle parole, rispettivamente. In presenza di S/R + 0 dB il riconoscimento è stato del 90% delle parole. Senza impianto, alla prova vocale in competizione a 60 dB HL in quiete, con S/R + 10 dB e con S/R + 5dB il riconoscimento delle parole è stato del 100%, rispettivamente. In presenza di S/R + 0 dB il riconoscimento è stato del 90% delle parole.

Gli esiti dell'audiometria protesica e vocale sono riportati nella figura 3.

Il linguaggio presenta un lessico ampio e le frasi sono ben strutturate, non sono più evidenti le imprecisioni articolatorie, ad eccezione del fonema /s/ che continua ad essere prodotto utilizzando la lingua in posizione interdentale.

La comprensione verbale e la percezione dei rumori ambientali appaiono adeguate. Il test di comprensione del testo orale 3-8 anni (TOR), il bimbo risponde correttamente a 9 domande su 10 (89°percentile).

Dal punto di visto logopedico, pertanto, le competenze linguistiche sono adeguate all'età, sia sul versante recettivo che espressivo, e la produzione articolatoria presenta un miglioramento graduale e progressivo.

Al follow-up audiologico eseguito a distanza di un anno dall'intervento, la prova vocale in campo libero eseguita con impianto cocleare destro e mascheramento controlaterale sinistro per via aerea a 60 dB, il riconoscimento delle parole è pari a 40% ad una intensità di 70 dB HL. I test di riconoscimento di bisillabi infantili presentati al bimbo ad una voce di registrazione ad una intensità di 50 dBA HL con cassa frontale con impianto cocleare destro, in quiete e con S/R + 10 dB e con S/R + 5dB hanno determinato un riconoscimento del 100% delle parole, rispettivamente. In presenza di S/R + 0 dB il riconoscimento è stato dell'80% delle parole. Senza impianto cocleare, alla prova vocale in competizione a 60 dB HL in quiete, con S/R + 10 dB e con S/R + 5dB il riconoscimento delle parole è stato del 100%, rispettivamente. In presenza di S/R + 0 dB il riconoscimento è stato dell'80% delle parole.

Caso 5, G.A 12 anni

Bambino adottato, in Italia dall'età di due anni e mezzo, assenza di linguaggio e di deambulazione autonoma. Non vi sono informazioni sull'eventuale screening audiologico.

All'età di 6 anni eseguiva una prima valutazione audiologica in altra sede perchè i genitori avevano il sospetto che il bimbo sentisse meno. In tale occasione veniva posta diagnosi di anacusia sinistra; alla valutazione logopedica il riconoscimento delle parole a bocca schermata era del 100% nel silenzio e in presenza di un rapporto S/R +5 mentre il riconoscimento era del 90% quando S/R +0. Per tentare di migliorare il rapporto segnale-rumore, in modo particolare a scuola, veniva consigliato l'utilizzo del sistema di comunicazione protesico wireless.

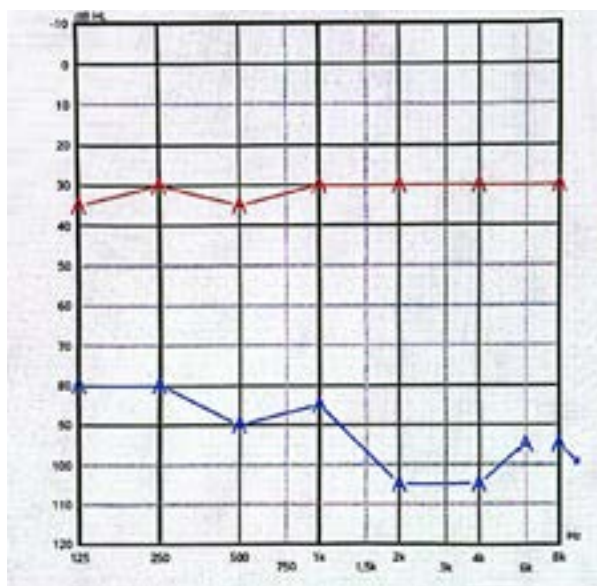
Alla prima RMN di encefalo e tronco encefalo eseguita all'età di 7 anni, riscontro di "lieve alterazione di segnale nella sostanza bianca adiacente ai corni ventricolari posteriori. Sfumata irregolare alterazione di segnale a carico della sostanza bianca frontale destra, compatibile con difetto di migrazione neuronale. Il corpo calloso presenta un aspetto dismorfo, corto e assottigliato, soprattutto nel terzo medio-posteriore. I ventricoli laterali appaiono dismorfici e asimmetrici con prevalenza del ventricolo destro e dilatazione del corno temporale sinistro. Il cervello presenta

Fig.3. Audiometria tonale con cassa frontale, soglia uditiva con IC destro senza mascheramento (rosso), soglia uditiva con IC destro e mascheramento controlaterale per via aerea a 60 dB (blu) (A).

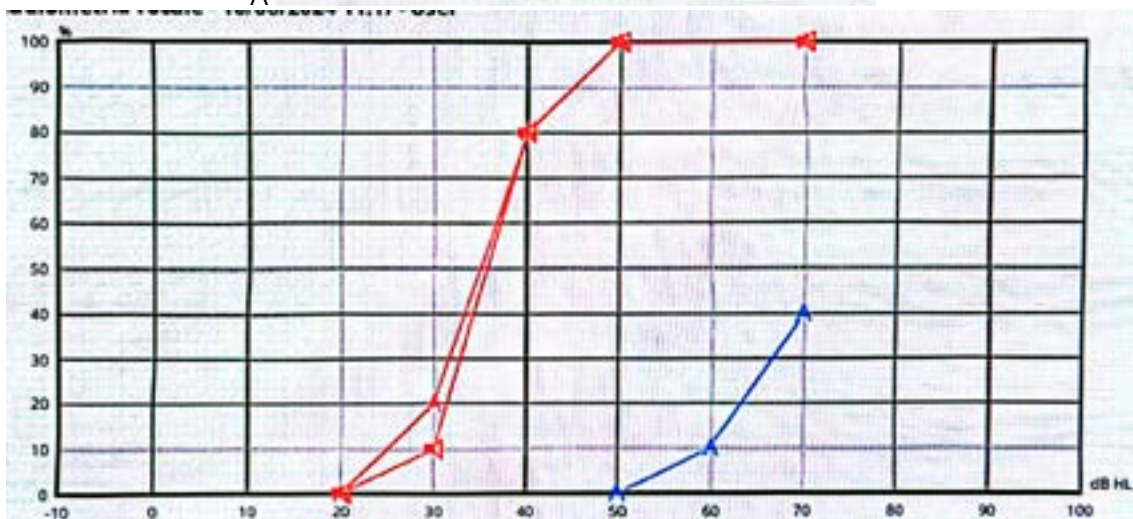
Prova vocale senza IC destro (stella blu), con IC destro (cerchio blu), con IC destro e mascheramento controlaterale per via aerea (curva blu) (B).

Il bimbo ha accettato fin da subito l'impianto che utilizza in media 9,5 ore al giorno. Da un punto di vista percettivo-uditivo, al test TAUUV (test abilità uditive Varese) eseguito a bocca

- schermata con voce di conversazione, emerge:
- detezione: 15/15 risposte corrette (100%)
- discriminazione: 20/20 risposte corrette (100%)
- identificazione: 12/12 risposte corrette (100%)
- comprensione: 10/10 risposte corrette (100%).



A



B

multiple millimetriche formazioni microcistiche a segnale liquorale a carico della sostanza bianca sottocorticale.”

A distanza di 8 mesi veniva eseguita una nuova RMN di encefalo e tronco encefalo in

cui “vengono confermate le aree di sfumata ed irregolare alterazione di segnale della sostanza bianca frontale destra, che da sottocorticali giungono a ridosso del corno frontale, compatibili con isole eterotopiche. Persiste

il dismorfismo del corpo calloso e dei ventricoli laterali; invariate nel cervelletto le multiple millimetriche formazioni microcistiche della sostanza bianca sottocorticale.”

All'età di 9 anni giungeva alla nostra osservazione per riferito peggioramento uditivo destro qualche giorno prima e poi miglioramento spontaneo. Non riferiva vertigini ma cefalea frontale da circa una settimana con episodi di vomito quotidiani e dolore addominale. All'ingresso in ambulatorio veniva riscontrato un nistagmo spontaneo alternante e non esauribile, valutabile con e senza gli occhiali di Frenzel, presente in tutte e tre le posizioni di sguardo laterale e nello sguardo sul piano verticale, rimaneva invariato all'Head Shaking test. La prova di Romberg appariva nella norma, il bimbo manteneva senza problemi la posizione eretta, e non presentava deviazioni nè lateropulsione nè retropulsione alla prova di Unterberger a occhi aperti e chiusi, la marcia appariva però a base allargata. Le prove neurologiche di Mingazzini per gli arti superiori e la prova indice-naso a braccia allargate risultavano correttamente eseguite. Alla luce del quadro clinico che non presentava caratteristiche di natura periferica veniva inviato in pronto soccorso in cui in urgenza veniva eseguita TC cranio-encefalo, negativa per eventi vascolari acuti. La terapia somministrata è stata di tipo antalgico per la cefalea riferita.

Alla rivalutazione audiologica eseguita dopo due giorni, il bimbo riferiva nuovo peggioramento dell'udito destro dal giorno prima. All'esame clinico vestibolare, riscontro con occhiali di Frenzel di piccole scosse di nistagmo spontaneo orizzontale in posizione estrema di sguardo a sinistra battente a sinistra e assenti nelle altre posizioni di sguardo. Alla prova Head Shaking test comparsa di minime scosse di nistagmo battente a sinistra, esauribili. Alla prova di Romberg presenza di oscillazioni pluridirezionali, non deviazioni evidenti alla prova di Unterberger a occhi aperti e chiusi. All'esame audiometrico tonale veniva confermato il quadro di anacusia sinistra e si riscontrava ipoacusia neurosensoriale destra di grado moderato. Alla luce di un quadro di ipoacusia destra di recente insorgenza veniva indicata terapia cortisonica per 7 giorni (Deltacortene 25 mg, una compressa per tre gior-

ni poi mezza per due giorni e un quarto per altri due giorni).

La RMN di encefalo e tronco encefalo, eseguita con e senza mezzo di contrasto, mostrava un quadro sovrapponibile ai precedenti.

Alla luce della sostanziale negatività degli accertamenti neuroradiologici e delle caratteristiche di tipo non periferico del quadro clinico, la valutazione neurologica propendeva per episodi di emicrania di tipo emiplegico, ipotesi rafforzata dalla concomitanza costante del nistagmo e della cefalea intensa, responsiva al paracetamolo. In accordo con i genitori veniva indicata come terapia il Diamox.

Al controllo audiologico, 10 giorni dopo, l'esame clinico-vestibolare non mostrava nistagmo spontaneo in posizione primaria di sguardo ma presenza di piccole scosse esauribili nello sguardo di estrema lateralizzazione a destra e a sinistra, più evidenti a sinistra. Le scosse non erano riscontrabili nello sguardo di normale lateralizzazione a destra e a sinistra. La prova Head Shaking test non determinava comparsa e/o accentuazione del nistagmo. Il Video Head Impulse Test (vHIT) mostrava un guadagno nei limiti di norma di tutti i canali semicircolari bilateralmente.

All'esame audiometrico tonale era invariato il quadro audiologico. Dopo un lungo colloquio con i genitori che erano realmente motivati a tentare di migliorare la capacità uditiva del figlio, si poneva indicazione all'intervento di impianto cocleare sinistro e alla protesizzazione acustica destra per via aerea retroauricolare. La TC orecchio risultava nella norma.

L'intervento chirurgico di impianto cocleare sinistro è stato regolarmente eseguito con ricovero ospedaliero di due notti e non ci sono state complicanze peri e post-operatorie. L'attivazione dell'impianto cocleare è stata eseguita dopo circa due settimane.

A distanza di 6 mesi dall'intervento a sinistra e di 7 mesi dall'utilizzo della protesi destra, la valutazione logopedica eseguita in ambito ospedaliero ha mostrato un buon repertorio lessicale, le frasi erano ampie e articolate, le competenze narrative adeguate per età. La lettura di parole mostrava un punteggio nella norma in termini di correttezza e rapidità; alla lettura di brani il punteggio era nella norma ma ai limiti inferiori (15° percentile) e gli errori erano dovuti allo scambio di fonema f-v

e ad una lettura di tipo globale (errori di previsione). La comprensione del testo mostrava punteggi deficitari (< 5° percentile) e alla prova di dettato di un brano il bimbo scriveva in stampato maiuscolo con alcuni errori ortografici (soprattutto scambio di f-v) e legati all'uso improprio degli accenti.

Nelle prove inerenti le competenze percettivo-uditive e linguistiche si osservava:

- discriminazione uditiva: punteggio nella norma, ma ai limiti inferiori se si eseguiva la prova a bocca schermata; il punteggio rientrava nella norma se al bambino

veniva permesso il supporto della lettura labiale;

- ripetizione di non parole: punteggio deficitario se la prova veniva eseguita a bocca schermata;
- prova di fluenza fonologica: risultato nella norma
- prova di fluenza categoriale: risultato nella norma.

Le prove audiologiche eseguite a distanza di 6, 12 e 18 mesi dall'intervento sono riportate nelle figure 4, 5 e 6, rispettivamente.

Fig. 4. A 6 mesi dall'intervento. Audiometria tonale in campo libero con IC sinistro e protesi destra (prima linea in alto), con solo impianto cocleare (seconda linea), senza alcun ausilio (terza linea in basso) (A). Audiometria tonale in campo libero con impianto cocleare sinistro e mascheramento controlaterale destro per via aerea a 60 dB HL. (B). Audiometria vocale in campo libero con IC sinistro e protesi destra (prima linea da sinistra), con solo impianto cocleare (linea centrale), senza alcun ausilio (terza linea a destra indicata dalla stella) (C).

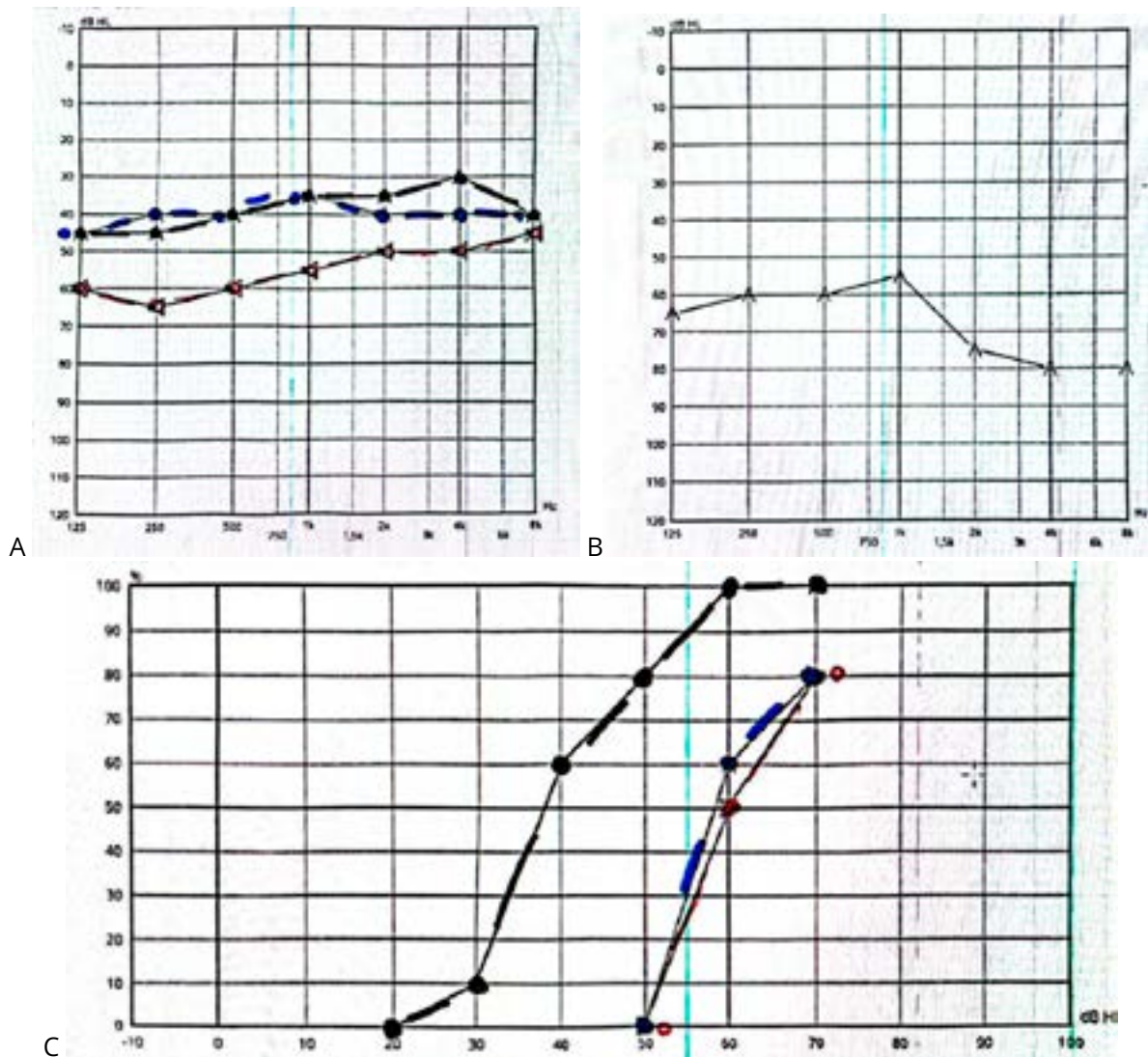


Fig. 5. A 12 mesi dall'intervento. Prova vocale in campo libero con solo la protesi destra (linea rossa), con solo impianto cocleare (linea blu), con impianto e protesi (linea verde), con impianto e mascheramento controlaterale per via aerea a 70 dB HL (ultima linea blu a destra).

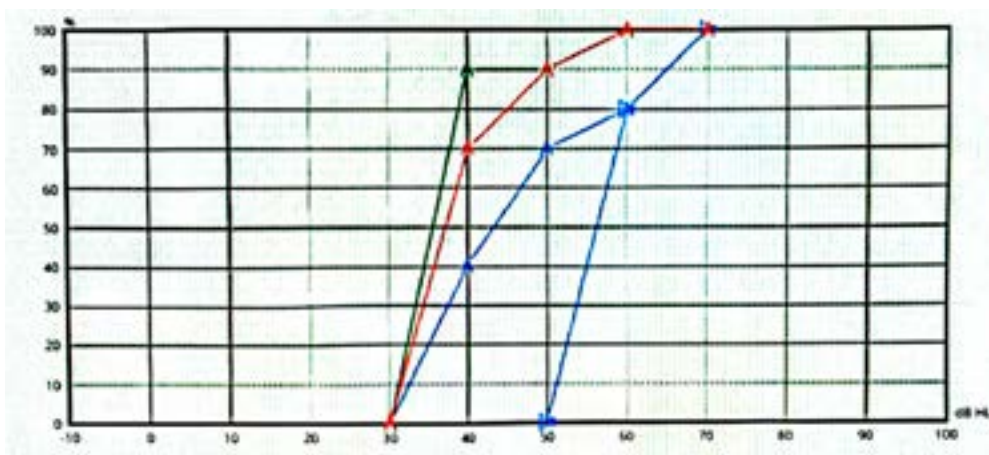
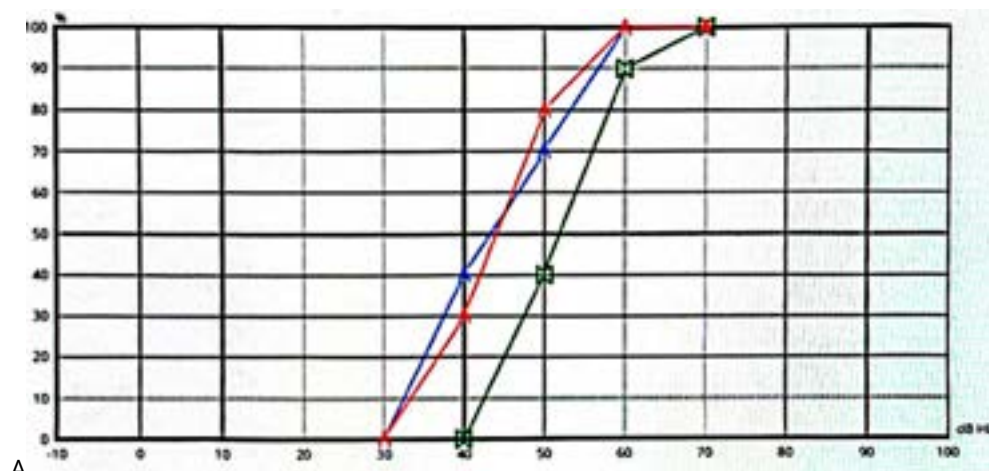
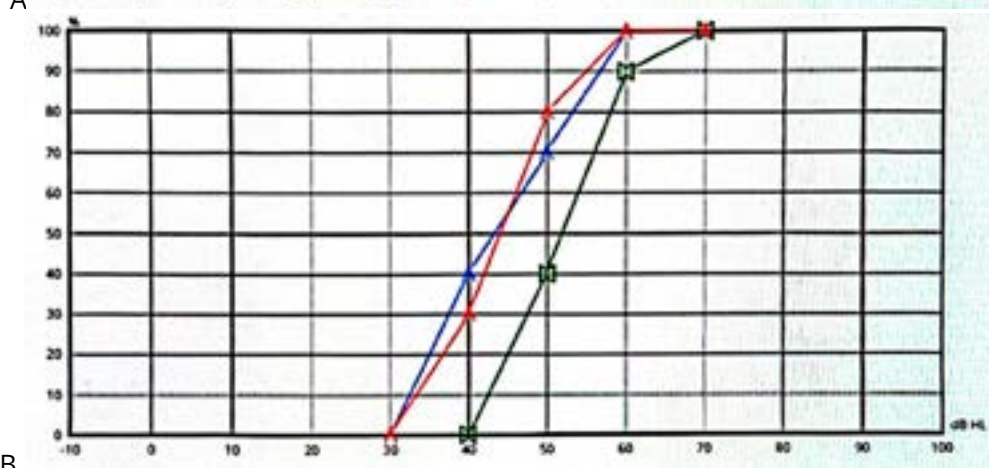


Fig. 6. A 18 mesi dall'intervento. Prova vocale in campo libero senza ausili (linea verde), con solo l'impianto cocleare (linea blu), con solo la protesi destra (linea rossa).

La prova vocale in campo libero in presenza di competizione a 60 dB HL, con impianto cocleare e protesi acustica controlaterale ha mostrato riconoscimento del 100% delle parole in quiete, quando S/R +10, +5 e +0 (A). Audiometria tonale in campo libero con IC sinistro e mascheramento controlaterale a 70 dB HL per via aerea (B).



A



B

L'ultimo follow-up audiologico eseguito il mese scorso, a distanza di due anni dall'intervento, ha mostrato:

- all'audiometria tonale con IC sinistro e mascheramento destro a 70 dB HL: soglia 45 dB HL;
- all'audiometria vocale in campo libero con solo IC sinistro: intelligibilità 100% a 70 dBA HL.
- all'audiometria vocale in campo libero con sola protesi destra: intelligibilità 100% a 60 dBA HL.

- all'audiometria vocale in campo libero senza ausili: intelligibilità 80% a 70 dBA HL.

L'audiometria vocale in competizione con IC sinistro e protesi destra a 60 dBAHL in quiete e con S/R l'intelligibilità era del 100%; con S/R +5 e con S/R +0 l'intelligibilità era pari al 70%.

I casi clinici sono stati riassunti per semplificazione nella tabella 1.

Tab.1. Schema riassuntivo dei casi clinici presentati.

Paziente	Tipo di ipoacusia	Strategia adottata	Età di IC
1	Iniziale ipoacusia moderata monolaterale poi progressiva bilaterale severa-profonda	Impianto cocleare monolaterale (lato peggiore)	4 anni
2	Iniziale ipoacusia moderata bilaterale poi peggioramento bilaterale con ipoacusia severa da un lato e profonda dall'altro	Impianto cocleare monolaterale (lato peggiore) e protesi acustica controlaterale.	2 anni e mezzo.
3	Ipoacusia profonda bilaterale alla nascita	IC bilaterale simultaneo	10 mesi
4	SSD	IC	4 anni
5	Iniziale SSD poi ipoacusia progressiva e fluttuante controlaterale	IC + protesi acustica controlaterale	9 anni

Tutti i genitori dei pazienti di cui è stato illustrato il caso hanno risposto volentieri alle domande che gli sono state proposte:

1. era a conoscenza che esiste un virus, il CMV, che soprattutto se contratto dalla mamma durante il primo periodo di gravidanza può essere trasmesso al feto e dare problemi seri tra cui l'ipoacusia?
2. Ritiene di essere stato informato in maniera esauriente e chiara su tutte possibilità di riabilitazione uditiva di suo figlio quando è stata riscontrata l'ipoacusia? o crede che l'argomento poteva essere trattato in maniera più specifica e dettagliata?
3. Le aspettative che aveva sull'impianto cocleare sono state all'altezza dell'esperienza che ha vissuto e sta vivendo?

4. Che aspettative aveva sull'impianto cocleare in termini di risultati sulla base di quanto gli era stato detto?

Domanda	Genitore paziente
N. 1	A. No B. Sì C. In parte
N. 2	A. Sì B. No
N. 3	A. Sì B. No

Domanda N.4



Ottime	Buone	Soddisfacenti	Scarse	Assenti
--------	-------	---------------	--------	---------

Le risposte dei genitori alle domande somministrate loro sono state abbastanza omogenee:

Domanda	Risposte
N. 1	3 No 2 In parte
N. 2	3 No 2 Sì
N. 3	4 Sì 1 No
N. 4	1 aspettative "ottime" 2 aspettative "soddisfacenti" 2 aspettative "buone"

4. Discussione

L'ipoacusia legata all'infezione congenita da CMV è bilaterale in circa il 70% dei casi ed è per lo più di grado severo-profondo. Solo il 10% dei bambini con cCMV presenta ipoacusia alla nascita o a insorgenza precoce.

L'insorgenza dell'ipacusia può manifestarsi tardivamente, anche in epoca scolare e fino a i 18 anni di vita nel 30-50% dei pazienti e potrebbe avere carattere progressivo in un altro 50%. In un caso su cinque, inoltre, l'ipoacusia è di tipo fluttuante. Quando l'ipoacusia è monolaterale, è molto probabile che l'altro orecchio venga interessato, anche a distanza di anni (Lanzieri 2014, 44-8; Fletcher 2018, 854-864; Goderis 2014, 972-82; Tissera 2022, 739-744).

L'iter diagnostico e terapeutico devono seguire gli attuali protocolli di screening uditivo (Warner-Czyz 2022, 268-282).

In letteratura sono noti diversi questionari a risposta multipla che vengono somministrati ai pazienti ipoacusici e sottoposti a impianto cocleare per valutare il loro grado di soddisfazione legato all'utilizzo dello stesso e per valutare come questo possa aver influito sulla qualità della vita (Hughes 2021, 1699-1711); Holder 2022, e23-e29).

In ambito pediatrico tali questionari sono stati modificati in vari modi per poter essere somministrati ai genitori dei bambini impiantati (Rochd 2023, 115-122; Warner-Czyz 2022, 966401; Khan 2022, 6468-6476).

Visto l'esistenza di plurimi questionari, abbiamo pensato di creare delle domande specifiche da rivolgere ai genitori dei bambini il cui caso clinico veniva presentato in questo studio. Non si tratta pertanto di domande standardizzate. Nella nostra esperienza clinica quotidiana, abbiamo spesso la sensazione che i genitori non siano sufficientemente informati e quindi preparati ad affrontare un percorso diagnostico prima e riabilitativo dopo, una volta accertata l'ipoacusia. Le risposte che i genitori in questione hanno dato ne è la prova. Si tratta di un numero estremamente limitato su cui non è possibile eseguire un'analisi statistica ma crediamo comunque che il pensiero che questi genitori hanno espresso non sia da sottovalutare.

Le domande sono state rivolte a entrambi i genitori di ogni bambino e le risposte date sono condivise dalla coppia.

I genitori di tre bambini su cinque hanno affermato che prima del riscontro dell'ipoacusia in loro figlio non sapevano della possibile relazione esistente tra infezione da CMV e ipoacusia, tutti avevano eseguito durante la gravidanza i controlli sierologici di routine

senza che gli venisse spiegato loro nello specifico l'eventuale correlazione.

In tre casi inoltre i genitori ritengono di non essere stati adeguatamente e sufficientemente edotti su tutte le possibilità riabilitative uditive compresa la possibilità di eseguire l'impianto cocleare.

Quattro genitori intervistati su cinque hanno espresso un parere positivo riguardo i risultati ottenuti dichiarando che una volta compresa l'importanza di un intervento riabilitativo precoce non hanno avuto dubbi nell'intraprendere il percorso.

Un counseling adeguato con i genitori è un aspetto imprescindibile dell'attività clinica di un centro in cui viene effettuata diagnosi di ipoacusia e riabilitazione uditiva; i genitori infatti devono essere accolti, ascoltati e capiti, devono essere forniti loro gli strumenti per comprendere la situazione e per poter decidere nel migliore dei modi (Shezi 2021, e1-e8).

Crediamo fermamente secondo la nostra esperienza, che la "sola" informazione" talvolta non sia sufficiente alla comprensione dell'elenco delle strategie terapeutiche se queste non vengono motivate e spiegate nel dettaglio, illustrando per ognuna i pro e i contro, i rischi e i benefici.

Il nostro compito non è di convincere il genitore a effettuare l'impianto cocleare piuttosto che far indossare una protesi uditiva, il nostro compito deve essere aiutare il genitore a capire. Sarà lui poi a prendere la decisione finale, guidato e illuminato da quanto gli è stato detto. Inevitabilmente la scelta del genitore è legata a noi, alla nostra capacità di spiegare.

Dei cinque bambini presentati solo in un caso l'utilizzo dell'impianto cocleare è stato interrotto dopo anni di utilizzo con beneficio. Tutti gli altri bambini utilizzano quotidianamente l'impianto con beneficio soggettivo e oggettivo.

È importante sottolineare che questi bambini presentavano i reperti radiologici caratteristici dell'infezione congenita da CMV.

Alcuni aspetti tipici dell'infezione infatti, riscontrabili alla RMN dell'encefalo sono: lesioni a carico della sostanza bianca quali cisti periventricolari subependimali con aree di necrosi, ventricolomegalia e allargamento dello spazio subaracnoideo, mielinizzazione tardiva, cisti periventricolari e temporali, pachigia, displasia corticale, polimicrografia.

Pertanto a differenza di bambini ipoacusia e non affetti da cCMV, i bambini con cCMV spesso presentano reperti neuroradiologici importanti e da non sottovalutare in quanto potrebbero contribuire e spiegare la complessità del quadro clinico sistemico.

In letteratura i dati supportano la nostra esperienza, infatti i bambini affetti da cCMV e portatori di impianto cocleare migliorano le capacità linguistiche e comunicative nel tempo, anche se dal punto di vista logopedico i risultati sono inferiori rispetto ai bambini ipoacusici di pari età non affetti da cCMV (Corazzi 2020, 110364).

I bambini ipoacusici e con cCMV presentano un rischio maggiore di manifestare disturbi neurologici e di tipo cognitivo che possono interferire con lo sviluppo del linguaggio. È noto che l'impianto cocleare nelle forme di ipoacusia severa-profonda, sia che questa sia isolata sia che appartenga ad un quadro sindromico, migliora la comprensione del linguaggio e le abilità percettivo-uditive e linguistiche nel complesso. Gli outcomes in ambito audiologico e logopedico sono strettamente associati alla complessità del quadro clinico (Shin 2011, 662-75; Courtois 2021, 337-341).

Da alcuni anni l'impianto cocleare è indicato anche nelle Single Side Deafness (SSD) in età pediatrica a partire dai 5 anni di vita, anche se non vi sono controindicazioni e rischi particolari se l'intervento viene eseguito prima di questa età, come riportato da diversi autori (Warner-Czyz 2022, 268-282).

Nei bambini con cCMV e con Single Side Deafness (SSD) è altamente consigliato l'intervento di IC, il più precocemente possibile, alla luce del rischio maggiore che possa svilupparsi un'ipoacusia, tardiva e/o progressiva, controlaterale (Gordon 2023, 233-240; Aldè 2023, 4465).

I risultati uditivi e linguistici nei bambini con impianto cocleare, in generale, non sono uniformi, in quanto bisogna considerare ogni singolo caso e ogni singolo contesto familiare in cui il bambino è inserito (Sharma 2020, 109984).

In accordo con la letteratura e secondo la nostra esperienza clinica, la precocità della riabilitazione uditiva rimane l'obiettivo principale e il fattore predominante per ottenere buoni risultati con l'impianto. A questo però vanno aggiunti altri aspetti importanti quali la

presenza di comorbidità associate all'ipoacusia, il contesto sociale e il sostegno/collaborazione della famiglia.

5. Conclusione

Nei bambini ipoacusici affetti da cCMV e candidati all'impianto cocleare, questo offre un miglioramento dello sviluppo delle abilità

comunicative, verbali e non verbali. Il livello di acquisizione di tali capacità non dipende solo dalla precocità di esecuzione dell'intervento ma tra gli aspetti su cui bisogna puntare costantemente è il garantire un contesto socio-familiare-economico adeguato che supporti il bambino.

Nessun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. World Health Organization. 2021. Hearing Screening: considerations for implementation.
2. Dang J.C., Hsu N.M. 2023. Hearing loss screening guidelines. In: statpearls. Treasure Island (FL).
3. Bubbico L., Ferlito S., Antonelli G., Martini A., Pescosolido N. 2021. Hearing and vision screening program for newborn in Italy. *Ann Ig*; 33(5):433-442.
4. Singh S., Maheshwari A., Boppana S. 2023. CMV-induced hearing loss. *Newborn (Clarksville)*. 2(4);249-262.
5. Lanzieri, T.M., Dollard S.C., Bialek S.R., Grosse S.D. 2014. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.*;22:44-8.
6. Fletcher K.T., Horrell E.M.W., Ayugi J, Irungu C, Muthoka M., Creel L.M., Lester C., Bush M.L. 2018 The Natural History and rehabilitative outcomes of hearing loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Otol Neurotol.*; 39(7):854-864.
7. Goderis J., De Leenheer E., Smets K., Van Hoecke H., Keymeulen A., Dhooge I. 2014. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: a Systematic Review. *Pediatrics.*; 134(5):972-82.
8. Tissera K.A., Williams A., Perry J., Kawai K., Kenna M., Mankarious L.A. 2022. Hearing Stability in Patients With Unilateral Hearing Loss Due to Congenital CMV. *Otolaryngol Head Neck surg.*; 167(4):739-744.
9. Warner-Czyz A.D., Roland J.T. Jr, Thomas D., Uhler K., Zombek L. 2022. American cochlear implant alliac task force guidelines for determining cochlear implant candidacy in children. *Ear Hear*; 43(2):268-282.
10. Hughes S.E., Watkins A., Rapport F., Boisvert I., McMahon, C.M., Hutchings H.A. 2021. Rasch Analysis of the Listening Effort Questionnaire-Cochlear Implant. *Ear and hearing*, 42(6), 1699-1711.
11. Holder J. T., Mayberry L.S., Gifford R. 2022. The Cochlear Implant Use Questionnaire: Assessing Habits and Barriers to Use. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 43(1), e23-e29.
12. Rochd S., Benhoummad O., Lakhdar Y., Salhi S., Lhadj M.A.A., Rochdi Y., Raji A. 2023. Health-Related Quality of Life in Children With Cochlear Implants From Parents' Perspective. *Journal of audiology & otology*, 27(3), 115-122.
13. Warner-Czyz Andrea D., Nelson Jackie A., Kumar R., Crow S. 2022. Parent-reported quality of life in children with cochlear implants differs across countries, *Front Psychol.*; 13:966401.
14. Khan S., Rajguru R. 2022. Paediatric Cochlear Implantation Outcomes: Parental Expectations and Experiences. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 74(Suppl 3), 6468-6476.
10. Shezi Z.M., Joseph L.N. 2021. Parental views on informational counselling provided by audiologists for children with permanent childhood hearing loss. *S Afr J Commun Disord*. 25;68(1): e1-e8.

11. Corazzi V., Ciorba A., Bianchini C., Rosignoli M., Negossi L., Minazzi F., Pelucchi S. 2020. Outcome of cochlear implantation in children with congenital Cytomegalovirus infection: A retrospective case control study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 138, 110364.
12. Shin J.J., Keamy D.G. Jr, Steinberg E.A. 2011. Medical and surgical interventions for hearing loss associated with congenital cytomegalovirus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.*; 144(5):662-75.
13. Courtois C., Blanchard M., Rouillon I., Parodi M., De Lamaze A., Prang I., Couloigner V., Denoyelle F., Loundon N. 2021. Outcomes for bilateral cochlear implantation in patients with congenital Cytomegalovirus infection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*; 138(5):337-341.
14. Warner-Czyz A.D., Roland J.T. Jr, Thomas D., Uhler K., Zombek L. 2022. American cochlear implant alliance task force guidelines for determining cochlear implant candidacy in children. *Ear Hear.*; 43(2):268-282.
15. Gordon K.A., Alemu R., Papsin B.C., Negandhi J., Cushing S.L. 2023. Effects of age at implantation on outcomes of cochlear implantation in children with short durations of single-sided deafness. *Otol Neurotol.*; 44(3):233-240.
16. Aldè M., Binda S., Primache V., Pellegrinelli L., Pariani E., Pregliasco F., Di Bernardino F., Cantarella G., Ambrosetti U. 2023. Congenital cytomegalovirus and hearing loss: the state of art. *J Clin Med*. 3;12(13):4465.
17. Sharma S.D., Cushing S.L., Papsin B C., Gordon K.A. 2020. Hearing and speech benefits of cochlear implantation in children: A review of the literature. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 133, 109984.