

Ruolo dell'impianto cocleare nella riabilitazione uditiva dei bambini affetti da infezione congenita da CMV.

Ortore RP¹, Fiorentino C², Patruno S², Cavalluzzo F¹, Curatolo D¹, Rossato A¹, Cassano L¹, D'Ecclesia A¹.

¹ IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; Dipartimento di Chirurgia Maxillo-Facciale e Otorinolaringoiatria; San Giovanni Rotondo (Foggia); Italia

² Università degli Studi di Foggia, Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Testa - Collo; Foggia; Italia

Abstract

Il citomegalovirus rappresenta la più comune infezione congenita e la prima causa, per frequenza, di sordità neurosensoriale da causa non genetica. Rappresenta il 6-30% delle ipoacusie pediatriche^{1, 2}. La prevalenza alla nascita è intorno allo 0,64%². La diagnosi di infezione da CMV viene effettuata attraverso il riscontro del CMV DNA nelle urine o nella saliva entro 2-3 settimane dalla nascita o, successivamente, attraverso il riscontro su campioni ematici¹. Gli effetti dell'infezione da CMV in termini di sordità neurosensoriale sono caratterizzati da ampia variabilità in termini di insorgenza, lato, grado e morfologia della curva audiometrica¹. In questo studio presentiamo quella che è la nostra esperienza in termini di diagnostica, gestione e trattamento dell'infezione da CMV in età pediatrica.

Parole chiave: CMV, impianto cocleare, sordità, trattamento

Summary: cCMV is the most common cause of non-congenital neurosensorial hearing-loss and currently there is no unanimous consensus on the management of this condition. For this reason mentioned above, we hope that this topic can be of interest to the editorial board and the readers of this Journal. The aim of our paper is to provide the readers with our experience about the management of this pathological condition.

Keywords: CMV, cochlear implant, deafness, treatment

Introduzione

Il CMV, noto anche come HHV-5 è membro della famiglia degli Herpesviridae e appartiene alla sottofamiglia dei Betaherpesvirinae^{1,3,4}. È un virus a DNA a doppia elica (dsDNA) ed è considerato il più complesso tra gli herpes virus². Istologicamente le cellule infettate si presentano con il tipico aspetto a "occhio di civetta"^{1,4}, descritte per la prima volta nel 1881 da Ribbert^{1,5}. Il CMV è un virus ubiquitario, molto comune nelle donne in età fertile, con una prevalenza sierologica stimata tra il 45 e il 100%^{1,6}. A livello mondiale l'infezione congenita da CMV colpisce lo 0,2-2,5% del totale dei nati vivi^{2,7,8}. Il CMV è la principale causa di perdita di udito non genetica in età pediatrica determinando il 6-30% delle ipoacusie neurosensoriali in età pediatrica^{1, 2, 9}. La pre-

valenza dell'infezione congenita da CMV alla nascita è stimata intorno allo 0,64%^{1, 2, 10, 11}. La principale fonte di trasmissione alle donne incinte sembra essere rappresentata dai bambini, tramite urine e saliva^{1, 12}. I bambini sintomatici per infezione da CMV e quelli con infezione asintomatica sono in grado di trasmettere tramite urine o saliva il virus fino ai sei anni d'età, sebbene i neonati con infezioni sintomatiche trasmettano maggiori quantità di virus rispetto agli asintomatici^{2, 13}. La trasmissione del virus può avvenire tramite fluidi corporei, attraverso la placenta, al momento del parto o tramite il latte materno^{1, 14, 15}. Si stima inoltre che tra l'1 e il 4% delle madri sieronegative per CMV si positivizzino durante la gravidanza e che tra il 10 e il 30% delle donne

immunizzatesi per il CMV vada incontro a una nuova infezione^{1, 11}. Come è noto, il rischio di trasmissione aumenta col progredire della gestazione, essendo circa del 20% nel primo trimestre di gestazione fino a raggiungere circa un 75% nel terzo trimestre, sebbene l'entità dei danni legati all'infezione congenita da CMV diminuisca con il progredire della gravidanza^{1, 15}. In caso di precedente esposizione materna al CMV e dunque di immunità sierologica il rischio di trasmissione oscilla invece tra l'1-3%^{1, 11}. Alla nascita solo il 10% dei neonati presenta sintomi dovuti a infezione congenita da CMV, mentre il restante 90% non presenta sintomi^{1, 16}. Entrambi i gruppi, sfortunatamente, rischiano di sviluppare complicanze a lungo termine dovute all'infezione congenita da CMV^{1, 16, 17} e queste sequele, permanenti, si osservano nel 40-60% dei bambini con infezione congenita sintomatica e nel 10-15% dei bambini con infezione congenita asintomatica^{1, 18}. Le manifestazioni legate al cCMV sono molteplici: come ad esempio epatosplenomegalia, manifestazioni petecchiali, ittero con iperbilirubinemia coniugata o coinvolgimento del sistema nervoso centrale (es. microcefalia, ventricolomegalia, cisti periventricolari e ipoplasia cerebrale e cerebellare) fino ad arrivare a manifestazioni cliniche pericolose per la vita^{1, 19}. La maggior parte dei bambini affetti da cCMV sintomatico sviluppa sequele come SNHL, paralisi cerebrale, ritardo nello sviluppo neurologico e perdita della vista^{2, 20}. L'infezione post-natale nei bambini non sembra associata a sviluppo di sordità neurosensoriale^{1, 21, 22}. L'incidenza della sordità neurosensoriale nei bambini con cCMV oscilla tra il 6 e il 25% negli asintomatici e tra il 22-65% in quelli con cCMV sintomatici^{2, 23, 24}, tra i quali due terzi sviluppano deficit neurologici^{2, 16, 25, 26, 27}. La frequenza di riscontro della sordità congenita nei bambini con cCMV è simile sia nel caso in cui l'infezione materna sia primaria sia se questa è non primaria². Tuttavia nei bambini nati da madre esposta a infezione primaria, tale sordità tende a essere più spesso più grave e bilaterale rispetto a quella riscontrabile nei bambini nati da madre esposta a infezione non primaria². La metà dei bambini con cCMV asintomatico alla nascita presentano compromissione uditiva bilaterale^{2, 9, 28}. L'insorgenza della SNHL può avere insorgenza ritardata sia nei bambini sintoma-

tici per cCMV sia in quelli asintomatici^{2, 29, 30, 31}. Il rischio di sviluppare SNHL nei bambini con cCMV dopo i 5 anni di età potrebbe non differire da quello dei bambini non infetti². In generale il 2% dei bambini con cCMV necessiterà di impianto cocleare^{2, 32}.

La nostra esperienza

Molti bambini che ricevono diagnosi di cCMV vengono indirizzati verso il nostro centro di terzo livello presso l'ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" a San Giovanni Rotondo. Secondo il nostro attuale protocollo tutti i bambini con cCMV sono sottoposti a visita audiologica, otomicroscopia, timpanometria, misurazione della soglia dei riflessi stapediai, audiometria comportamentale, ABR, otoemissioni ogni 3 mesi durante il 1° anno di età. Tale controllo verrà effettuato una volta ogni sei mesi da 1 a 3 anni di età e una volta l'anno da 1 a 10 anni di età. Lo stesso viene effettuato il più rapidamente possibile se si osserva un deterioramento dell'udito. Abbiamo definito una perdita uditiva lieve come una perdita fino a 45 dB, una perdita moderata come una perdita compresa tra 46-70 dB, una perdita grave come una perdita compresa tra 71-90 dB e una perdita uditiva profonda come una perdita > 90 dB, secondo i protocolli ASHA. La nostra statistica è che su un totale di 370 impianti cocleari, 5 di questi presentavano cCMV. Parallelamente alle valutazioni audiologiche, i pazienti vengono sottoposti anche a valutazione logopedica. Tale visita varia a seconda dell'età del paziente. Tra 0 e 3 anni di età la visita logopedica comprende una valutazione delle abilità percettivo-uditive effettuata mediante questionario IT-MAIS, CAP, Six Sound Test e l'osservazione clinica delle risposte uditive a stimoli rumorosi, oltre a una valutazione delle abilità comunicativo-linguistiche. In fascia d'età prescolare-scolare la visita comprenderà Six Sound Test, P.Ca.P. standard o semplificato, test di valutazione di parole infantili 1 e 2 e TAUUV, per la valutazione delle abilità percettivo-uditive, oltre a una valutazione delle abilità comunicativo-linguistiche. Infine, nel paziente adulto le abilità percettivo-uditive vengono valutate mediante prove di discriminazione, prove di identificazione, TAUUV, riconoscimento di parola a diversa prevalenza acustica, test di

valutazione della percezione uditiva (Amigoni Todini Nume Del Bo), speechtracking test. Di questi 5 pazienti, 3 pazienti sono pervenuti alla nostra struttura da altri centri, mentre i restanti 2 provenivano dalla nostra struttura. Tre di questi pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di Impianto Cocleare bilaterale, due invece sono stati impiantati monolateralmente. Complessivamente sono stati valutati presso il nostro centro 60 bambini affetti da cCMV. L'età media al momento della prima visita era di circa 6 mesi. Di questi, 25 presentavano deficit uditivo, mentre 35 erano asintomatici. Dei 25 pazienti con deficit uditivo, 22 presentavano un deficit uditivo bilaterale e 3 monolaterale. Dei pazienti ipoacusici, 4 presentavano sintomi associati e 21 non presentavano sintomi associati. Il sintomo associato più comunemente riscontrato nei nostri pazienti era il ritardo psicomotorio. Dei 25 pazienti sintomatici, 9 sono stati indirizzati a protesizzazione acustica, 5 sono stati sottoposti ad impianto cocleare, mentre per i restanti 11 non vi è stata necessità di alcun trattamento (follow-up).

Dei 5 pazienti sottoposti a impianto cocleare, a 12 mesi di distanza dall'intervento 4 pazienti hanno raggiunto buoni livelli di percezione verbale, mentre per un solo paziente risultano scarsi i risultati percettivo-verbali, dato correlabile alla grave compromissione del neurosviluppo cCMV-relata. A un esame audiometrico effettuato in campo libero i pazienti sottoposti a impianto cocleare hanno raggiunto una soglia uditiva media (PTA) di circa 30 dB. Contestualmente alla valutazione audiologica, i pazienti sono stati sottoposti a visita logopedica per valutare il livello di percezione verbo-acustica raggiunto. Sottoposti ai test di discriminazione, identificazione, riconoscimento e comprensione di domande, la percezione verbale risultava adeguata per tutti i livelli testati.

Discussione

La patogenesi della perdita dell'udito neurosensoriale del cCMV non è ben chiara, ma partecipano sia effetti mediati dal virus stesso sia risposte infiammatorie dell'orecchio interno^{2,33}. Le vie di ingresso attraverso le quali il CMV raggiunge l'orecchio interno risultano il sangue o la diffusione nello spazio subarac-

noideo e quindi il passaggio nell'acquedotto cocleare. Il danneggiamento dell'organo uditivo avverrebbe attraverso diversi meccanismi che comprendono l'effetto citopatico virale diretto, la risposta immunitaria e lo stato infiammatorio, il danneggiamento della barriera emato-labirintica e della stria vascolare². La stria vascolare è di notevole importanza per la regolazione elettrolitica dell'organo del Corti e per mantenere il potenziale endococleare; al pari la barriera ematochimica cocleare nella stria vascolare è importante per l'omeostasi della coclea^{2,34,35,36,37}. Inoltre l'effetto citopatico diretto virale e della risposta immunitaria indotta danneggerebbe i neuroni gangliari spirali (SGN) sia attraverso meccanismi apoptotici che tramite una alterazione dell'omeostasi del calcio^{2,38,39}. I primi mesi di vita sono molto importanti per lo sviluppo uditivo a livello centrale, poiché a causa della intensa sinaptogenesi la plasticità neuronale è massima^{3,40,41}. La deprivazione uditiva potrebbe causare una maturazione alterata della corteccia uditiva nonché influenzare lo sviluppo delle capacità neurocognitive^{3,41,42,43}. Con la perdita della funzione uditiva potrebbe infatti essere compromesso lo sviluppo di schemi neurocognitivi legati, ad esempio, alla memoria sequenziale, all'attenzione sostenuta e al rilevamento degli schemi^{3,44}. Una mancata stimolazione uditiva potrebbe inoltre portare al reclutamento delle aree uditive centrali per funzioni non uditive e di conseguenza compromettere, nel futuro, la capacità del bambino affetto da ipoacusia di acquisizione e sviluppo del linguaggio^{3,45}. Come conseguenza di ciò, si è estesa l'indicazione all'impianto cocleare in bambini di età inferiore ai 12 mesi. Nel 2020 la FDA ha approvato l'applicazione dell'impianto cocleare a 9 mesi per i bambini con perdita dell'udito neurosensoriale profondabilaterale o ancor prima in caso di fattori di rischio per fibrosi/ossificazione cocleare (es. esiti di meningiti-meningoencefaliti)^{3,46}. In termini di sicurezza, l'impianto cocleare effettuato in bambini di età <12 mesi ha dato luogo a un tasso di complicanze maggiori pari al 2,3%^{3,47}, la maggior parte delle quali senza gravi conseguenze e con un'incidenza equiparabile a quella presente nelle coorti di età maggiore^{3,47,48}. Le complicanze maggiori più frequenti sono: failure del dispositivo, CSF-leakage, la dislocazione dell'im-

pianto e le infezioni^{3,47}. La maggior parte delle complicanze segnalate sono riconducibili a problemi cutanei o infezioni locali^{4,49}. Il tasso di espianto è di circa del 4%, equiparabile a quello che si può osservare in fasce d'età simili^{4,50}. I risultati osservati nell'impianto cocleare effettuato in età inferiore ai 12 mesi sono stati complessivamente positivi, con risultati comparabili o addirittura migliori nel gruppo sottoposto a impianto precoce³. Si è inoltre osservato che, a distanza di circa 2 anni dall'impianto, i bambini sottoposti a impianto in età più precoce hanno totalizzato un punteggio del 12-15% più alto rispetto a quelli dei bambini impiantati in età più avanzata^{3,51,52} e risultati migliori anche nella comprensione e produzione del linguaggio, rispetto ai coetanei impiantati in età successive^{3,53}. In termini di sviluppo e acquisizione del linguaggio, si è inoltre osservato che a 10 anni dall'impianto, i bambini sottoposti a impianto precoce presentavano un vocabolario più simile a quello dei bambini normoacusici^{3,52}. Quindi, tanto più precocemente verrà effettuato l'impianto cocleare, tanto migliori potranno essere i risultati attesi. A tal fine individuare precocemente i pazienti affetti da sordità uditiva neurosensoriale, conseguente anche a infezione da cCMV, è fondamentale. Ricordiamo infatti che per la diagnosi laboratoristica di cCMV è disponibile una finestra temporale abbastanza precisa: 2-3 settimane dalla nascita. Oltre questo termine sarà infatti difficile discriminare tra un'infezione congenita e una acquisita^{56,57}. Nei punti nascita generalmente viene effettuata la rilevazione delle Otoemissioni (TEOAE) dopo 24 ore di vita. Tale misurazione viene effettuata in condizioni di sonno spontaneo in ambiente silenzioso. La presenza delle TEOAE in entrambe le orecchie conclude la procedura, in alternativa questa dovrà essere ripetuta e in caso di nuova assenza si dovrà ricorrere all'ABR automatico (AABR). Alla luce del tasso di falsi positivi riscontrabile alle TEOAE, si consiglia di ripetere la misurazione a 7-15 giorni⁵⁶. L'associazione delle TEOAE con AABR riduce sensibilmente il tasso di falsi positivi^{56,58}. Un grosso problema è rappresentato da quei bambini che presentano ipoacusia a insorgenza tardiva o progressiva, che spesso non vengono identificati dai tests previsti dal protocollo di screening uditivo neonatale (UNHS). Per questi bambini sarà fundamenta-

le ricorrere a programmi di follow-up e sorveglianza audiologica a lungo termine e in questo sarà determinante il ruolo del pediatra di base⁵⁶. Tuttavia, poiché la maggior parte dei neonati affetti da cCMV è asintomatica alla nascita e non esiste attualmente un protocollo di screening per cCMV, l'effettivo impatto e la reale frequenza dell'infezione non sono ancora definiti. Inoltre, la mancanza di sintomi alla nascita nella maggior parte dei neonati affetti da cCMV è responsabile di molti casi di infezione congenita da CMV diagnosticata incidentalmente^{56,57}. Nella gestione del paziente con cCMV sintomatico, non bisogna però dimenticare la disponibilità di trattamenti farmacologici come ad esempio il ganciclovir o il valganciclovir, analoghi nucleosidici che interrompono la sintesi del DNA virale^{2,59,60,61,62}. Il valganciclovir è il profarmaco del ganciclovir, ed è gravato da minori effetti avversi a breve termine^{60,63}. Le attuali indicazioni per i neonati con cCMV sintomatico moderato o grave consiste in un ciclo di valganciclovir della durata di 6 mesi somministrato due volte al giorno alla dose di 16 mg/kg^{2,61}. La somministrazione di questi farmaci sembra migliorare anche le altre condizioni neurologiche e di sviluppo dovute all'infezione da cCMV^{60,64}. Durante la somministrazione dei farmaci è opportuno monitorare emocromo, livelli di transaminasi, azoto ureico nel sangue e creatinina ogni 2-4 settimane. E' necessario monitorare anche la funzionalità epatica, renale e l'insorgenza di una eventuale soppressione del midollo osseo e in caso si riscontrino neutropenia persistente, sarà il caso di sospendere il trattamento^{2,65;60,66}. Ai trattamenti farmacologici e all'eventuale impianto cocleare bisognerà poi associare una gestione multidisciplinare del paziente, che dovrà essere quindi essere preso in carico da audiologi, otorinolaringoiatri, logopedisti, genetisti, pediatri, neuropsichiatri e specialisti dell'educazione^{2,60}. La migliore strategia, nella gestione del cCMV, resta la prevenzione dell'infezione nelle donne in gravidanza utilizzando misure comportamentali e igieniche come ad esempio non baciare bambini piccoli, astenersi dal cambiare pannolini, dal condividere cibi e bevande, lavarsi le mani il prima possibile dopo essersi asciugati la bocca e il naso^{60,67}. Nel margine di recupero della funzione uditiva e del linguaggio bisogna però tenere conto di alcune variabili.

La presenza di disturbi motorio-cognitivi e uditivi centrali possono interferire notevolmente, ad esempio, con l'acquisizione del linguaggio parlato⁶⁸. La riabilitazione uditiva resta però fondamentale in quanto può permettere un buon recupero del linguaggio anche in presenza di altre anomalie del sistema nervoso centrale⁶⁸. Un ultimo fattore va preso però in considerazione: la diagnosi audiologica molto precoce non è sempre definitiva e non sempre una compromissione neurosensoriale dell'udito avrà carattere permanente^{69,70, 71, 72}. Molti fattori entrano in gioco nel causare la perdita uditiva: l'iperbilirubinemia, l'ipercolesterolemia, la prematurità, malattie neurologiche o metaboliche, l'ipossia, il trauma conseguente al passaggio nel canale del parto e alcuni trattamenti farmacologici utilizzati nelle unità di terapia intensiva neonatale^{69,73, 74}. Anomalie reversibili all'ABR si possono osservare in neonati ad alto rischio^{69, 76, 77} e nei neonati fortemente prematuri^{69,75}. Anche in neonati sani, senza fattori di rischio apparenti o malattie sono state osservate anomalie reversibili⁶⁹. Miglioramenti della soglia uditiva sono stati osservati a prescindere da un eventuale trattamento farmacologico^{29, 69}. Sembra pertanto che anche in neonati sani con iniziale compromis-

sione uditiva possa verificarsi nel tempo un miglioramento della soglia uditiva⁶⁹.

Conclusione

Il CMV è un virus molto diffuso nella popolazione generale. L'infezione da CMV nella gestante può dar luogo a gravi complicanze nel nascituro e una delle manifestazioni più comuni dell'infezione congenita da CMV è l'ipoacusia neurosensoriale. Tuttavia tale manifestazione talvolta non è apprezzabile già alla nascita ma può insorgere nel corso degli anni. La nostra esperienza dimostra, in accordo con la letteratura disponibile, che l'impianto cocleare, associato a un appropriato percorso riabilitativo audiologico e logopedico, rappresenta un valido ausilio nella gestione dell'ipoacusia neurosensoriale indotta da cCMV e delle sue conseguenze, laddove non si possa avere beneficio dall'impiego di una protesi acustica. Manca tuttavia in letteratura un protocollo diagnostico-terapeutico ben definito in merito alla gestione di questi pazienti, che possa indirizzare correttamente lo specialista evitando di andare incontro ad eventuali overtreatment o undertreatment. Pertanto, ulteriori approfondimenti saranno necessari in futuro.

Bibliografia

1. ALDÈ, Mirko, et al. Congenital cytomegalovirus and hearing loss: The state of the art. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12.13: 4465.
2. SINGH, Srijan; MAHESHWARI, Akhil; BOPANA, Suresh. CMV-induced Hearing Loss. *Newborn (Clarksville, Md.)*, 2023, 2.4: 249.
3. DAVISON, Andrew J. Herpesvirus systematics. *Veterinary microbiology*, 2010, 143.1: 52-69.
4. LOUTEN, Jennifer. *Essential human virology*. Academic Press, 2022.
5. RIBBERT, H. Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl Allg Pathol.*, 1904, 15: 945-948.
6. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010 Jul;20(4):202-13. doi: 10.1002/rmv.655. PMID: 20564615.
7. Saigal S, Lunyk O, Larke RP, et al. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 1982;136(10):896-901. DOI: 10.1001/archpedi.1982.03970460026006.
8. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, et al. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(1 Pt 1):241-245. DOI: 10.1016/S0002-9378(96)70401-5.
9. 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 Nov;134(5):972-82. doi: 10.1542/peds.2014-1173. PMID: 25349318.

10. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29083720.
11. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Apr;60(2):335-49. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008. PMID: 23481104; PMCID: PMC3807860.
12. Davis, N.L.; King, C.C.; Kourtis, A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017, 109, 336-346.
13. Stagno S, Pass RF, Reynolds DW, et al. Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1980;65(2):251-257. DOI: 10.1542/PEDS.65.2.251.
14. Gupta, M.; Shorman, M. Cytomegalovirus. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022
15. Pass, R.F.; Anderson, B. Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus and Prevention of Congenital Infection. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2014, 3 (Suppl. 1), S2-S6
16. Boppana, S.B.; Ross, S.A.; Fowler, K.B. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 57 (Suppl. 4), S178-S181
17. Korndewal, M.J.; Oudsluys-Murphy, A.M.; Kroes, A.C.M.; van der Sande, M.A.B.; de Melker, H.E.; Vossen, A.C.T.M. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: A retrospective cohort study. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2017, 59, 1261-1268.
18. Fowler, K.B. Congenital cytomegalovirus infection: Audiologic outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2013, 57 (Suppl. 4), S182-S184.
19. Luck, S.E.; Wieringa, J.W.; Blázquez-Gamero, D.; Henneke, P.; Schuster, K.; Butler, K.; Capretti, M.G.; Cilleruelo, M.J.; Curtis, N.; Garofoli, F.; et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017, 36, 1205-1213
20. Dollard SC, Schleiss MR, Grosse SD. Public health and laboratory considerations regarding newborn screening for congenital cytomegalovirus. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2). DOI: 10.1007/S10545-010-9125-3.
21. Martinez-Gomez, E.; Perez-Carpena, P.; Flook, M.; Lopez-Escamez, J.A. A Systematic Review on the Association of Acquired Human Cytomegalovirus Infection with Hearing Loss. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 4011.
22. Aldè, M.; DiBerardino, F.; Marchisio, P.; Cantarella, G.; Iacona, E.; Ambrosetti, U.; Zanetti, D. Sudden sensorineural hearing loss in children with dual positivity of serum anti-EBV IgM and anti-CMV IgM antibodies: A preliminary study. *Minerva Pediatr.* 2021, online ahead of print
23. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2006;35(2):226-231. DOI: 10.1016/J.JCV.2005.09.016.
24. Koyano S, Morioka I, Oka A, et al. Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. *Pediatrics International* 2018;60(1):57-62. DOI: 10.1111/PED.13433.
25. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11(5):283-290
26. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17(5): 355-363. DOI: 10.1002/RMV.544.
27. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):86-102. DOI: 10.1128/CMR.00062-12.
28. Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, et al. Hearing outcome in congenitally CMV infected children in Finland - results from follow-up after three years age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022;156. DOI: 10.1016/J.IJPORL.2022.111099.
29. Iwasaki S, Yamashita M, Maeda M, et al. Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in a prospective study. *Audiol Neurootol* 2007;12(1):31-36. DOI: 10.1159/000096156.

30. Hicks T, Fowler K, Richardson M, et al. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* 1993;123(5):779–782. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80859-5.
31. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1189–1195. DOI: 10.1016/0002-9378(88)90252-9.
32. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2017;139(3). DOI: 10.1542/PEDS.2016-2610/53745.
33. Schachtele SJ, Mutnal MB, Schleiss MR, et al. Cytomegalovirus induced sensorineural hearing loss with persistent cochlear inflammation in neonatal mice. *J Neurovirol* 2011;17(3):201. DOI: 10.1007/S13365-011-0024-7
34. Wu J, Han W, Chen X, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 contribute to functional integrity and noise-induced damage to the blood-labyrinth-barrier. *Mol Med Rep* 2017;16(2):1731–1738. DOI: 10.3892/MMR.2017.6784/HTML
35. Juhn SK, Rybak LP. Labyrinthine Barriers and Cochlear Homeostasis. *Acta Otolaryngol* 2009;91(1–6):529–534. DOI: 10.3109/00016488109138538.
36. Nickel R, Forge A. Gap junctions and connexins in the inner ear: Their roles in homeostasis and deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(5):452–457. DOI: 10.1097/MOO.0B013E32830E20B0
37. Ciuman RR. Stria vascularis and vestibular dark cells: Characterisation of main structures responsible for inner-ear homeostasis, and their pathophysiological relations. *J Laryngol Otol* 2009;123(2):151–162. DOI: 10.1017/S0022215108002624
38. Li X, Shi X, Wang C, et al. Cochlear spiral ganglion neuron apoptosis in neonatal mice with murine cytomegalovirus-induced sensorineural hearing loss. *J Am Acad Audiol* 2016;27(4):345–353. DOI: 10.3766/JAAA.15061/BIB.
39. Schmutzhard J, Glueckert R, Pritz C, et al. Sepsis otopathy: Experimental sepsis leads to significant hearing impairment due to apoptosis and glutamate excitotoxicity in murine cochlea. *Dis Model Mech* 2013;6(3):745–754. DOI: 10.1242/DMM.011205
40. Sharma A, Dorman MF, Spahr AJ. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear* 2002;23(6):532–539. doi:10.1097/00003446-200212000-00004
41. Heman-Ackah SE, Roland JT, Waltzman SB. Cochlear implantation in late childhood and adolescence: is there such a thing as “too late”? *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(3):201–204. doi:10.1586/erd.12.21
42. Tajudeen BA, Waltzman SB, Jethanamest D, Svirsky MA. Speech perception in congenitally deaf children receiving cochlear implants in the first year of life. *Otol Neurotol*. 2010;31(8):1254–1260. doi:10.1097/MAO.0b013e3181f2f475
43. Sharma A, Campbell J. A sensitive period for cochlear implantation in deaf children. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(suppl 1):151–153. doi:10.3109/14767058.2011.607614
44. Kral A, Kronenberger WG, Pisoni DB, O’Donoghue GM. Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):610–621. doi:10.1016/S1474-4422(16)00034-X
45. Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci*. 2012;35(2):111–122. doi:10.1016/j.tins.2011.09.004
46. Lammers MJW, Jansen TTG, Grolman W, et al. The influence of newborn hearing screening on the age at cochlear implantation in children. *Laryngoscope*. 2015;125(4):985–990. doi:10.1002/lary.25045
47. Sbeih F, Bouzaher MH, Appachi S, et al. Safety of cochlear implantation in children 12 months or younger: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2022;67(6):912–922. doi:10.1177/01945998211067741

48. Roland JT, Cosetti M, Wang KH, Immerman S, Waltzman SB. Cochlear implantation in the very young child: Long-term safety and efficacy. *Laryngoscope*. 2009;119(11):2205-2210. doi:10.1002/lary.20489
49. L. Distinguin, M. Blanchard, I. Rouillon, M. Parodi, N. Loundon. Pediatric cochlear reimplantation: Decision-tree efficacy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* (2018). [S 1879-7296(18) p:30080-2]
50. Blanchard, Marion, et al. "Cochlear implant failure and revision surgery in pediatric population." *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 124.3 (2015): 227-231.
51. Lesinski-Schiedat A, Illg A, Heermann R, Bertram B, Lenarz T. Paediatric cochlear implantation in the first and in the second year of life: a comparative study. *Cochlear Implants Int*. 2004;5(4):146-159. doi:10.1179/cim.2004.5.4.146
52. Colletti L, Mandalà M, Zocante L, Shannon RV, Colletti V. Infants versus older children fitted with cochlear implants: performance over 10 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(4):504-509. doi:10.1016/j.ijporl.2011.01.005
53. Colletti L, Mandalà M, Colletti V. Cochlear implants in children younger than 6 months. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(1):139-146. doi:10.1177/0194599812441572
54. Wu, Shannon S., et al. "Auditory outcomes in children who undergo cochlear implantation before 12 months of age: A systematic review." *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 169.2 (2023): 210-220.
55. Loundon, N., et al. "The French Cochlear Implant Registry (EPIIC): Perception and language results in infants with cochlear implantation under the age of 24 months." *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 137 (2020): S11-S18.
56. Berrettini S, Ghirri P, Lazzerini F, Lenzi G, Forli F. Newborn hearing screening protocol in tuscany region. *Ital J Pediatr*. 2017 Sep 20;43(1):82. doi: 10.1186/s13052-017-0397-1. PMID: 28931415; PMCID: PMC5607492.
57. Lorenzoni F, Lunardi S, Liunbruno A, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1589-93.
58. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatr Res*. 2017;81(3):415-22.
59. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect* 2017;74 Suppl 1:S89-S94. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4.
60. Singh, Garima, and Abhay Gaidhane. "A review of sensorineural hearing loss in congenital cytomegalovirus infection." *Cureus* 14.10 (2022).
61. Kimberlin, David W., et al. "Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial." *The Journal of pediatrics* 143.1 (2003): 16-25.
62. Bilavsky, Efraim, et al. "Hearing outcome of infants with congenital cytomegalovirus and hearing impairment." *Archives of disease in childhood* 101.5 (2016): 433-438.
63. Xu, Wen-Fang, and Tian-Ming Yuan. "A review on the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection in mothers and infants." *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 20.10 (2018): 870-875.
64. Rawlinson, William D., Stuart T. Hamilton, and Wendy J. van Zuylen. "Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital cytomegalovirus." *Current opinion in infectious diseases* 29.6 (2016): 615-624.
65. Duval M, Park AH. Congenital cytomegalovirus: What the otolaryngologist should know. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22(6):495-500. DOI: 10.1097/MOO.000000000000104
66. Xia, Wenwen, et al. "Congenital human cytomegalovirus infection inducing sensorineural hearing loss." *Frontiers in Microbiology* 12 (2021): 649690.

67. Marsico, Concetta, and David W. Kimberlin. "Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment." *Italian journal of pediatrics* 43.1 (2017): 38.
68. Ciorba, Andrea, et al. "Rehabilitation and outcome of severe profound deafness in a group of 16 infants affected by congenital cytomegalovirus infection." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 266 (2009): 1539-1546.
69. Bovo R, Trevisi P, Ghiselli S, Benatti A, Martini A. Is very early hearing assessment always reliable in selecting patients for cochlear implants? A case series study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 May;79(5):725-31. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.033. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25799382.
70. Attias, J., and E. Raveh. "Transient deafness in young candidates for cochlear implants." *Audiology and Neurotology* 12.5 (2007): 325-333.
71. Adachi, Nodoka, et al. "Etiology and one-year follow-up results of hearing loss identified by screening of newborn hearing in Japan." *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 143.1 (2010): 97-100.
72. Morimoto, Noriko, et al. "Risk factors for elevation of ABR threshold in NICU-treated infants." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74.7 (2010): 786-790.
73. Kraus, Nina, et al. "Absent auditory brain stem response: peripheral hearing loss or brain stem dysfunction?." *The Laryngoscope* 94.3 (1984): 400-406.
74. Wolf, M.-J., et al. "Neurobehavioral and developmental profile of very low birthweight preterm infants in early infancy." *Acta Paediatrica* 91.8 (2002): 930-938.
75. Hof, Janny R., et al. "Auditory maturation in premature infants: a potential pitfall for early cochlear implantation." *The Laryngoscope* 123.8 (2013): 2013-2018.
76. Z.D. Jiang, J. Wang, D.M. Brosi, X.M. Shao, A.R. Wilkinson, One-third of term babies after perinatal hypoxia-ischaemia have transient hearing impairment: dynamic change in hearing threshold during the neonatal period, *Acta Paediatr.* 93 (2004) 82-87
77. I. Psarommatis, V. Florou, M. Fragkos, E. Douniadakis, A. Kontrogiannis, Reversible auditory brainstem responses screening failures in high-risk neonates, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 268 (2011) 189-196.