

Outcome audiologici e vestibolari a lungo termine in pazienti ad esordio asintomatico.

Rita Malesci¹, Serena Salomè³, Valeria Del Vecchio², Antonella Castaldi¹, Martina Manuso³, Clara Coppola³, Francesco Raimondi³, Anna Rita Fetoni¹

¹Sezione di Audiologia, Università degli Studi di Napoli

²U.O.C. Audiologia e Vestibologia, A.O.U. Federico II di Napoli

³U.O.S.D. Neonatologia e TIN, A.O.U. Federico II di Napoli

Abstract

Introduzione: L'infezione congenita da Citomegalovirus (cCMV) è la più frequente causa non genetica di ipoacusia neurosensoriale in età infantile. Le recenti raccomandazioni europee hanno chiarito i criteri di definizione del neonato con infezione congenita ad esordio asintomatico con evidenti implicazioni nella strutturazione dei relativi protocolli di follow-up. Inoltre, le evidenze scientifiche di un possibile interessamento del labirinto posteriore hanno evidenziato l'importanza di integrare la valutazione audiologica con l'assessment vestibolare. Lo scopo di questo studio è effettuare una valutazione long-term degli outcome uditivi e vestibolari in pazienti con cCMV ad esordio asintomatico, con l'obiettivo di migliorare la conoscenza delle caratteristiche di presentazione clinica della infezione in questa categoria di pazienti e quindi gli attuali programmi di follow-up. **Materiali e metodi:** È stato condotto uno studio longitudinale retrospettivo dall'equipe multidisciplinare del servizio di Audiologia e del centro regionale di Malattie Infettive Perinatali della AOU Federico II di Napoli nel periodo compreso tra il 2002 e il 2023 per analizzare in un campione di 159 bambini con infezione congenita da CMV ad esordio asintomatico gli outcome uditivi e vestibolari. **Risultati:** Le valutazioni audiologiche effettuate hanno permesso di identificare 8/159(5%) bambini affetti da ipoacusia neurosensoriale ad esordio tardivo e 5/28 (17.9%) bambini con deficit vestibolare in assenza di ipoacusia. **Conclusioni:** Nei bambini con infezione congenita ad esordio asintomatico il rischio di sviluppare tardivamente ipoacusia è molto basso, pertanto, non sono necessari follow-up prolungati. In relazione invece al più alto rischio di sviluppare deficit vestibolare, indipendentemente da un interessamento uditivo, è necessario effettuare di routine valutazioni di funzionalità vestibolare.

Keywords: infezione congenita da CMV, esordio asintomatico, ipoacusia ad esordio tardivo, ipofunzione vestibolare

Summary

Introduction: Congenital Cytomegalovirus infection (cCMV) is the most common non-genetic cause of sensorineural hearing loss in childhood. Further research is needed to better define the classification of individuals at birth and to have a deeper understanding of the long-term outcomes for so defined children. Moreover, scientific evidence suggesting possible involvement of the posterior labyrinth has highlighted the importance of integrating audiological evaluation with vestibular assessment. The aim of this study is to conduct a long-term evaluation of auditory and vestibular outcomes in patients with asymptomatic onset of cCMV, with the goal of improving knowledge of the clinical presentation characteristics of the infection in this patient category and thereby improving current follow-up programs. **Materials and Methods:** A retrospective longitudinal study was conducted by the multidisciplinary team of the Audiology service and the Regional Center for Perinatal Infectious Diseases at the AOU Federico II of Naples, covering the period from 2002 to 2023. The study aimed to analyze auditory and vestibular outcomes in a sample of 159 children with asymptomatic onset of congenital CMV infection. **Results:** Audiological evaluations identified 8 out of 159 (5%) children with late-onset sensorineural hearing loss and 5 out of 28 (17.9%) children with vestibular deficits in the absence of hearing loss. **Conclusions:** In children with asymptomatic onset congenital infection, the risk of developing late-onset hearing loss is very low, thus prolonged follow-up is not necessary. However, given the higher risk of developing vestibular deficits, regardless of hearing involvement, routine vestibular function evaluations are necessary.

Keywords: congenital CMV infection, asymptomatic onset, late onset hearing loss, vestibular dysfunction

Introduzione

Il Citomegalovirus (CMV) è la più comune causa di infezione congenita nei Paesi industrializzati (prevalenza globale 0.64%) (Ssentongo P. et al, 2021) nonché la più frequente causa non genetica di ipoacusia neurosensoriale e di problematiche neuroevolutive in età infantile (Manicklal S. et al, 2013).

Un'infezione congenita da CMV (cCMV) può verificarsi in seguito ad un'infezione materna primaria, in una donna che non ha mai contratto l'infezione ma anche in seguito ad un'infezione materna non primaria, per reinfezione esogena o riattivazione del virus latente. Sia il rischio di trasmissione che la prognosi non dipendono dal tipo di infezione materna (Leruez-Ville M. et al, 2020). Il rischio di trasmissione materno-fetale è direttamente proporzionale all'epoca gestazionale in cui la madre contrae l'infezione mentre la prognosi è tanto peggiore quanto più precocemente la madre contrae l'infezione. L'entità dei danni fetoneonatali, in particolare le severe compromissioni cerebrali, appare correlabile prevalentemente all'epoca gestazionale in cui si verifica la trasmissione verticale, con un rischio di prognosi fetoneonatale più grave se l'infezione materna è contratta nel primo trimestre di gravidanza. Lo stato sierologico materno e il periodo di gestazione durante il quale viene acquisita l'infezione sono pertanto i fattori che condizionano la possibilità e la severità di infezione congenita da CMV (Mussi-Pinhata M.M. et al, 2009; Ornoy A., Diav-Citrin O., 2006).

Pertanto, al fine di ridurre l'infezione congenita, da dicembre 2023 in Italia è raccomandato lo screening sierologico durante la gravidanza (a meno che la donna non sia nota come già immune) e, nel caso di sieronegatività, la ripetizione della valutazione ogni 4 settimane fino alla 24^a settimana di gestazione. La valutazione sierologica è indicata, inoltre, indipendentemente dall'età gestazionale, in tutte le donne gravide con sintomatologia clinica o segni ecografici fetali compatibili con infezione da CMV (LG ISS gravidanza fisiologica 2023). Nel caso in cui si diagnostichi un'infezione primaria da CMV in epoca periconcezionale o nelle prime 24 settimane di gestazione è possibile effettuare terapia con valganciclovir (nota AIFA 16 dicembre 2020) con l'obiettivo

di ridurre il rischio di trasmissione e, nel caso di segni di malattia fetale lieve/moderata correlabili al CMV, aumentare la probabilità che il neonato sia asintomatico alla nascita.

La diagnosi di infezione congenita nel neonato si basa sulla ricerca del DNA virale mediante real-time PCR in campioni di urina o saliva, raccolti il più precocemente possibile e comunque entro le prime 3 settimane di vita (Leruez-Ville M. et al, 2024). In caso di risultato positivo su test salivare, è necessaria la conferma diagnostica su campione di urine per il rischio di falsi positivi da latte materno contaminato. In caso di positività diagnosticata dopo le prime tre settimane di vita, nei casi fortemente sospetti è possibile effettuare una diagnosi retrospettiva ricercando il genoma virale su campione di Dried Blood Spot (DBS) raccolto nelle prime giornate di vita (cartoncino Guthrie) per lo screening delle malattie endocrino-metaboliche.

L'infezione congenita può presentarsi con esordio "sintomatico" o "asintomatico", a seconda che siano o meno presenti segni e sintomi ascrivibili al CMV che vanno ricercati con attenta valutazione clinica ed esami laboratoristici e strumentali specifici (Salomè S. et al, 2023; Leruez-Ville M. et al, 2024). I neonati con sintomi/segni significativi di infezione congenita da CMV possono essere trattati con antivirali (valganciclovir per via orale come prima scelta o ganciclovir per via endovenosa in alternativa) (Leruez-Ville M. et al, 2024). Da agosto 2022 il Valganciclovir non rientra più nella categoria off label bensì è erogabile dal SSN per uso consolidato (legge 684/1996) nelle infezioni congenite da CMV sintomatiche (nota AIFA 5 agosto 2022).

Nei bambini "sintomatici", che rappresentano circa il 10% dei neonati infetti, vi è un rischio maggiore di sequele in epoche successive: fino al 58% sviluppa disabilità neurologiche a lungo termine, quali ipoacusia neurosensoriale, disabilità intellettiva, epilessia, disturbi visivi e paralisi cerebrale infantile; nei bambini "asintomatici", che invece rappresentano circa il 90% dei neonati infetti il rischio di sequele a lungo termine si riduce al 13,5%, ed è prevalentemente rappresentato da ipoacusia neurosensoriale (Kenneson A. et al, 2007).

Per la definizione di neonato asintomatico affetto da cCMV, la maggior parte degli studi fa riferimento ai criteri di Fowler (Fowler K.B. et al 1999), ovvero normale valutazione clinica neonatale e assenza di anomalie ecografiche e basso peso alla nascita (Fowler K.B. et al, 1997). Una importante fattore confondente nel corso degli anni è stato rappresentato dalla classificazione dei neonati con ipoacusia isolata che non erano sempre considerati come sintomatici (Rawlinson W.D. et al, 2017). Le recenti raccomandazioni europee hanno chiarito che questi neonati rientrano nella categoria dei sintomatici e questo potrebbe avere implicazioni terapeutiche per il singolo paziente ma anche nella valutazione dell'epidemiologia e della storia naturale dei bambini infetti (Leruez-Ville M. et al, 2024).

Una rilevante caratteristica della ipoacusia nei bambini affetti da cCMV è relativa alla possibilità di progressione e fluttuazioni.

Infatti, l'ipoacusia può essere congenita ma può anche avere una insorgenza tardiva e può progredire. Rispetto a quanto precedentemente riportato in letteratura (Bartlett A.W. et al, 2017) studi recenti non hanno riscontrato rischio di sordità tardiva negli asintomatici (Salomè S. et al, 2020).

L'entità della ipoacusia questa può essere molto variabile in entrambe le categorie di neonato e si stima che, in caso di progressione il primo episodio si presenta generalmente entro il primo anno di vita ma sono descritti casi anche di progressione tardiva.

Pertanto, è necessario un attento e prolungato follow-up audiologico la sorveglianza audiologica nel fino all'età di 6 anni per escludere un esordio tardivo, il cui rischio in età scolare è raro (Fowler K.B. et al, 1997; Goderis J. et al, 2014; Torrecillas V. et al, 2020).

Riguardo alla patogenesi del danno neurosensoriale del sistema uditivo causato dal CMV è verosimile che contribuiscano ad esso sia un effetto citopatico virus-indotto, responsabile di una vera e propria labirintite virale, sia un danno secondario al processo infiammatorio stesso per la produzione di citochine e chemochine proinfiammatorie (Teissier N. et al, 2011; Harris J.P. et al, 1990). Alcuni studi sull'analisi istopatologica dell'osso temporale di feti abortiti e bambini deceduti a causa di una severa infezione da CMV hanno permesso di chiarire i principali targets del virus nell'o-

recchio interno (Teissier N. et al, 2011; Davis L.E. et al, 1987) con un particolare interessamento delle strutture endolinfatichette (stria vascolare, membrana di Reissner, dark cells) e un secondario coinvolgimento delle cellule ciliate cocleari e vestibolari per degenerazione secondaria a squilibrio omeostatico. Inoltre, studi sui fluidi perilinfatici di pazienti con infezione da CMV e sottoposti tardivamente a intervento di impianto cocleare per ipoacusia progressiva (Sugiura S. et al, 2003; Teissier N. et al, 2016) hanno dimostrato la persistenza del virus nell'orecchio interno anche dopo diversi anni. L'evidenza istopatologica del virus nella coclea e nelle strutture vestibolari, con possibile compromissione sia dei canali che degli otoliti (Zagólski O., 2008; Strauss M. 1990) ha evidenziato l'importanza di effettuare una valutazione audiologica routinariamente integrata da un bilancio otoneurologico mirato ad uno studio del labirinto posteriore per escludere un eventuale deficit vestibolare.

L'ipofunzione vestibolare può oltre ad essere causa di un ritardo delle prime tappe dello sviluppo psicomotorio (Dollard S.C. et al, 2007; Capretti M.G. et al, 2014), neurocognitivo (Williamson W.D. et al, 1999; Bernard S. et al, 2015; Bartlett A.W. et al, 2017; Salomè S. et al, 2020; Chebib E. et al, 2022) e più tardivamente causare disturbi dell'apprendimento (Vos B. et al, 2021) pertanto l'identificazione precoce di tutte le disfunzioni interessanti questo sistema potrebbe essere fondamentale per garantire lo sviluppo del bambino secondo il suo pieno potenziale.

Shears et al in una recente review riportano una prevalenza della disfunzione vestibolare nei soggetti con cCMV variabile dal 14% al 90.2% nei vari studi analizzati in relazione alle differenze metodologiche e del campione analizzato (Shears, A. et al, 2022).

Così come per la funzione uditiva, anche la compromissione del sistema vestibolare può essere congenita o manifestarsi clinicamente solo tardivamente (Bernard S et al, 2015), di tipo unilaterale o bilaterale ed interessare sia la funzionalità canalare che otolitica.

Inoltre, l'ipofunzione vestibolare può essere concomitante o indipendente dall'ipoacusia risultando anche più frequente del disturbo uditivo nei pazienti sintomatici (Dhondt C. et al, 2021). Il riscontro di deficit vestibolare anche in pazienti asintomatici e con normale

funzione uditiva, sottolinea come nonostante la prossimità anatomica e filogenetica della coclea e delle strutture vestibolari, i due fattori possano essere comunque indipendenti.

Attualmente però non esiste un assessment vestibolare che sia praticato di routine nei protocolli di sorveglianza pediatrica del cCMV e l'attenzione è stata rivolta prevalentemente all'infezione sintomatica che non è rappresentativa della popolazione generale, essendo prevalentemente asintomatica e in assenza di ipoacusia.

Lo scopo di questo studio è effettuare una valutazione long term degli outcome uditivi e vestibolari in una popolazione di pazienti con cCMV ad esordio asintomatico con l'obiettivo di contribuire alla conoscenza delle caratteristiche di presentazione clinica della infezione in questa categoria di pazienti e quindi al miglioramento degli attuali programmi di follow-up.

Materiali e metodi

Studio longitudinale retrospettivo condotto dall'equipe multidisciplinare del servizio di Audiologia, centro di riferimento regionale per la diagnosi precoce della sordità, e del centro regionale di Malattie Infettive Perinatali, nel periodo compreso tra il 2002 e il 2023.

Il campione è stato costituito da 159 bambini affetti da cCMV asintomatico in follow-up presso il day hospital pediatrico.

La diagnosi è stata posta in epoca neonatale entro i 21 giorni di vita o sulla base della positività del CMV DNA su DBS (Leruez-Ville M. et al, 2024).

L'infezione materna da CMV è stata classificata primaria in caso di dimostrata sieroconversione durante la gravidanza o presenza di bassa avidity e IgM positive nel primo trimestre e non primaria in casodi IgG positive prima della gravidanza con IgM negative nel primo trimestre o un incremento superiore o uguale a 4 volte delle IgG (Maltezou P.G. et al, 2020).

I pazienti sono stati classificati come sintomatici all'esordio in caso di presenza di ritardo di crescita intrauterino, epatomegalia, splenomegalia, petecchie, trombocitopenia (<100.000 piastrine/ mm^3), aumento delle transaminasi sieriche, ittero con iperbilirubinemia coniugata, coinvolgimento del Sistema Nervo-

so Centrale (SNC). Quest'ultimo è stato definito in presenza di microcefalia (circonferenza cranica <2 DS), convulsioni, letargia e/o suzione ipovalida, anomalie alle neuroimmagini (ecografia cerebrale e risonanza magnetica) come calcificazioni, disordini della migrazione neuronale, ipoplasia cerebrale o cerebellare, ventricolomegalia, anomalie della sostanza bianca, anomalie oftalmologiche alla fundoscopia o ipoacusia neurosensoriale (tabella 1).

I pazienti sono stati definiti asintomatici in assenza di tutti i segni e sintomi sopra riportati. Sono state escluse altre cause di infezioni congenite come Toxoplasmosi, Rosolia, Sifilide. I neonati con coinvolgimento del SNC, anche ipoacusia neurosensoriale isolata, sono stati trattati con valganciclovir per via orale per 6 mesi (Kimberlin D.W. et al, 2015). Se la via orale non era utilizzabile, è stata effettuata somministrazione di ganciclovir per via endovenosa (Kimberlin D.W. et al, 2003).

I pazienti sono stati sottoposti ad esami clinici, valutazioni laboratoristiche e strumentali secondo la tempistica riportata in tabella 2.

Lo schema soprariportato è stato personalizzato in base alle necessità cliniche del singolo paziente. Tutti i bambini arruolati nello studio hanno effettuato lo screening uditivo neonatale, seguito da una valutazione audiologica entro il primo mese di vita, ripetuta successivamente in follow-up fino almeno al compimento del sesto anno di vita.

Lo screening uditivo neonatale è stato effettuato con registrazione di otoemissioni acustiche evocate da transienti (TEOAE) e potenziali evocati acustici in modalità automatica (AABR). Le valutazioni audiologiche successive sono state effettuate con una batteria strumentale diversificata per età e collaborazione del bambino, oggettiva in età inferiore e/o uguale a 4 anni di vita e soggettiva nei bambini di età superiore e/o uguale a 4. Pertanto, i bambini di età inferiore e/o uguale a 4 anni sono stati valutati con TEOAE, potenziali evocati uditivi (AABR, ABR clinico) e timpanometria e solo i bambini con età di 4 anni o più grandi sono stati esaminati con audiometria condizionata infantile per singolo orecchio e timpanometria.

La valutazione automatica in sonno spontaneo con TEOAE e AABR ha escluso un innalzamento della soglia uditiva maggiore di 35 dB nHL in epoca neonatale.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche correlate ad infezione congenita da CMV

Sintomi/segni clinici evidenziabili all'esame obiettivo
Ritardo di crescita intrauterino (IUGR; peso alla nascita <-2 DS per EG)
Microcefalia (circonferenza cranica <-2 DD per EG)
Petecchie o porpora
Blueberry muffin rash (ematopoiesi intradermica)
Ittero
Epatomegalia
Splenomegalia
Valutazione neurologica patologica (letargia, ipotonia, convulsioni, suzione ipovalida)
Anomalie agli esami di laboratorio
Anemia
Trombocitopenia (<100.000 per μ L)
Leucopenia, neutropenia isolata (<1.000 per μ L)
Incremento degli enzimi epatici (ALT/AST almeno 2 volte il valore normale)
Iperbilirubinemia coniugata (bilirubina diretta >2 mg/dL)
Neuroimaging
Calcificazioni (spesso periventricolari), dilatazione ventricolare senza altra causa, cisti periventricolari, pseudocisti subependimali, cisti germinolistiche, anomalie della sostanza bianca, atrofia corticale, disordini della migrazione, ipoplasia cerebellare, vasculopatia lenticolostriata
Valutazione audiologica
Ipoacusia neurosensoriale (soglia uditiva >20 dB, uni- o bilaterale)
Valutazione oftalmologica
Corioretinite o cicatrice corioretinica

DS: Deviazione Standard; EG: età gestazionale;

Lo studio elettrofisiologico con ABR clinico con stimolo click per via aerea ha ricercato la soglia di evocabilità della V onda per le frequenze 2-4 kHz, definendo norma acuisia un'intensità minore o uguale a 30 dB nHL. In caso di innalzamento della soglia uditiva (maggiore di 30 dB nHL), l'esame è stato ripetuto integrando la valutazione per via aerea con lo studio elettrofisiologico per via ossea.

La timpanometria è stata effettuata con sonda di 226 Hz per escludere un concomitante interessamento dell'orecchio medio in caso di timpanogramma piatto o da disventilazione tubarica.

L'audiometria condizionata infantile è stata effettuata con metodiche differenti (visual reinforcement audiometry, play audiometry, peep show) per via aerea e per via ossea in base all'età e alla collaborazione del bambino. La diagnosi di ipoacusia neurosensoriale è stata effettuata in presenza di un innalzamento della soglia uditiva media maggiore di 30 dB nHL nel range frequenziale 0,5, 1, 2, 4 kHz.

La sorveglianza audiologica ha previsto rivalutazioni seriate ogni 3-6 mesi fino ai 3 anni di vita e ogni 6-12 mesi fino all'età scolare. In caso di sospetto di ipoacusia, le visite au-

diologiche sono state più frequenti per una conferma diagnostica precoce di disturbo permanente dell'udito. Tutti i casi di ipoacusia transitoria con timpanogrammi piatti o da disventilazione tubarica sono stati esclusi dopo rivalutazione e accertata normalizzazione del-

la soglia uditiva. La diagnosi di ipoacusia neu-rosensoriale è stata confermata in presenza di un incremento di soglia uditiva maggiore di 30 dB nHL per via aerea e ossea all'ABR e/o in audiometria condizionata infantile con timpa-nogrammi nella norma.

Tabella 2. Valutazione clinico-laboratoristica-strumentale del bambino con infezione congenita da CMV.

	Epoca Neonatale	3 MESI	6 MESI	12 MESI	18 MESI	24 MESI	36 MESI	48 MESI	60 MESI	72 MESI
Valutazione clinico-auxologica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esami ematici +§	X	X								
PCR-RT su sangue e urina§	X	X								
Ecografia cerebrale	X									
RMN cerebrale	X									
Valutazione neurologica	X	X								
Test di sviluppo psicomotorio			X	X	X	X	X	X	X	X
ABR	X	X	X	X	X					
Esame audiometrico						X	X	X	X	X
Fundus oculi	X	X								
Visita oculistica										

Esami ematici* emocromo con formula e piastrine Transaminasi, bilirubina totale e indiretta, gamma GT, PT, PTT §: in corso di terapia antivirale con GCV o V-GCV monitorare ogni una-due settimane la crasi ematica e la funzionalità epatica e renale; la valutazione del carico virale si sangue e urine (PCR-RT) va eseguita prima di intraprendere la terapia, in un periodo intermedio e, alla sospensione della terapia.

Abbreviazioni: PCR-RT (Polymerase Chain Reaction- Real Time); RMN: Risonanza Magnetica Nucleare; ABR: Auditory Brainstem Response.

L'entità della perdita uditiva è stata classificata rispettivamente lieve (31-40 dB nHL), moderata (41-70 dB nHL), grave (71-90 dB nHL), profonda (maggiore di 90 dB nHL).

Inoltre, si è definita una perdita uditiva monolaterale in caso di interessamento di un solo orecchio con soglia maggiore di 30 dB nHL e con soglia controlaterale inferiore o uguale a 30 dB nHL e una bilaterale in presenza di un innalzamento della soglia maggiore di 30 dB nHL in entrambe le orecchie.

L'ipoacusia è stata definita congenita se accertata fin dal primo controllo o ad esordio

tardivo qualora sia emersa successivamente con almeno un primo controllo con diagnosi di normoacusia.

Un sottogruppo del campione, costituito da 28 bambini con cCMV asintomatico ha integrato lasorveglianza audiologica con un approfondimento otoneurologico dal giugno 2022 al dicembre 2023. Uno scrupoloso colloquio con la famiglia ha ricercato la presenza di disturbi vestibolari riferiti nel tempo e/o ritardi nello sviluppo neuropsicomotorio, linguistico e/o di disturbi specifici dell'apprendimento.

Tutti i bambini arruolati sono stati sottoposti ad una valutazione clinica della funzionalità vestibolare con bed side-examination in video-oculoscopia per escludere una semeiologia compatibile con deficit vestibolare acuto attraverso la ricerca di nistagmo spontaneo, di posizione e di posizionamento, head shaking test e test di Halmagyi. Il bilancio strumentale, invece, è stato effettuato con video-head impulse test a telecamera remota (vHIT) e potenziali vestibolari miogeni cervicali per via aerea (c-AC-VEMP). Il vHIT ha permesso di analizzare il riflesso vestibolo-oculomotore limitatamente alla branca vestibolare superiore dell'VIII n.c. attraverso la misurazione del guadagno del canale semicircolare laterale. Non è stato possibile una valutazione pancanalare in alta frequenza per scarsa compliance dei bambini nell'esecuzione dell'esame sul piano verticale. L'esame è stato considerato attendibile in presenza di almeno cinque ripetizioni del test per lato e si è documentato un'iporeflessia in caso di guadagno inferiore a 0.8. Il c-AC-VEMP, studiando il riflesso vestibolo-collico, ha fornito informazioni sulla branca vestibolare inferiore dell'VIII nervo cranico. L'esame è stato eseguito con stimolazione monoaurale con uno stimolo tone burst di 500 Hz a 100 dB nHL e con monitoraggio elettromiografico per verifica di adeguata contrazione del muscolo sternocleidomastoideo durante l'esame. L'esame è stato ripetuto almeno tre volte per singolo lato e si è documentata un'areflessia saccolare in assenza del complesso bifasico precoce in almeno due stimolazioni.

Il protocollo di studio corrisponde allo standard of care applicato nel nostro Centro a tutti i pazienti con infezione congenita da CMV.

Risultati

Nel periodo di studio, abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva delle valutazioni audiologiche eseguite su un totale di 326 neonati afferiti presso il Centro di Infezioni Perinatali dell'A.O.U. Federico II di Napoli.

L'infezione congenita da cCMV è stata diagnosticata in 258 bambini, rispettivamente con esordio sintomatico in 76 (29.5%) casi e asintomatico negli altri 182 (70.5%) casi.

Tra gli asintomatici, sono stati inclusi nello studio 159/182 bambini (83 maschi e 76 femmine) in seguito ad esclusione di 23 casi

che presentavano un follow-up inferiore a 12 mesi.

L'età media all'ultima osservazione clinica è stata 3.3 ± 1.8 (1-10.3) anni. Per quanto concerne l'anamnesi neonatale, l'età gestazionale media è stata di 38 (31-42) settimane e 10 (6.3%) bambini sono nati prima di 37 settimane, con un peso medio alla nascita di 3.021 ± 560 DS (1.310-4.400), circonferenza cranica media di 33.7 ± 1.5 DS (28-37) cm e punteggio Apgar a 5 minuti di 9 (7-10).

L'infezione materna è stata classificata come primaria nella maggior parte dei casi (83%), acquisita più frequentemente nel III trimestre (22%), e nel I e II trimestre rispettivamente nel 14% e 17%, mentre non diagnosticabile nel 47%, senza differenze statisticamente significative tra chi è rimasto normoacustico e chi ha sviluppato ipoacusia in corso di follow up (p 0.919).

I controlli ecografici in gravidanza hanno riscontrato anomalie in 5 casi, 4 dei quali rappresentati da ritardo di crescita intrauterino e in un caso da dilatazione dei ventricoli cerebrali, dato poi confermato dalla risonanza magnetica encefalo postnatale. In nessun caso è stata praticata risonanza magnetica encefalo prenatale.

Cinque madri hanno ricevuto valaciclovir in gravidanza. La batteria diagnostica-strumentale all'esordio clinico ha documentato una normoacusia in tutti i bambini asintomatici. Tuttavia, la sorveglianza audiologica, ripetuta in media 4 volte per ogni bambino, ha documentato un'ipoacusia neurosensoriale in 8 (5%) bambini, 2 bilaterali di entità moderata e 6 monolaterali (3 in orecchio destro e 3 in orecchio sinistro), di entità moderata in 5 pazienti e profonda in un altro caso (tabella 3).

Considerando l'esito audiologico e il trimestre di acquisizione dell'infezione materna, si è visto che l'infezione nel III trimestre di gravidanza è stata contratta in 32/144 normoacustici e solo in 2/8 ipoacustici.

I bambini asintomatici all'esordio che hanno sviluppato SNHL in corso di sorveglianza audiologica presentavano viremia all'esordio più frequentemente positiva anche se i valori di carica virale nel sangue non differivano tra i due gruppi. Invece i bambini con SNHL presentavano valori di carica virale nelle urine all'esordio più elevati (tabella 4).

Per quanto riguarda l'assessment vestibolare, sono stati valutati 28 bambini, 10 (35.7%) maschi e 18 (64.3%) femmine, di età compresa tra i 4 e gli 8 anni con età media di 5 ± 1.1 DS anni.

In tutti i bambini, si è esclusa una diagnosi di ipoacusia ad esordio tardivo, ma si è documentato un deficit vestibolare in 5 (17.9%) pazienti con assenza di ritardo psicomotorio. Tra questi, solo in un caso (3.6%), la famiglia aveva lamentato una pregressa sintomatologia vestibolare. Tuttavia, la bed-side exami-

nation non era stata dirimente in alcun caso. Solo il bilancio strumentale ha evidenziato un'ipofunzione vestibolare, bilaterale in 2 (7.1%) bambini e unilaterale in altri 3 (10.7%) pazienti. In caso di deficit bilaterale, si è documentato solo un'iporeflessia canalare al vHIT. Invece, tra i casi di deficit unilaterale, tutti hanno presentato un'iporeflessia canalare al vHIT sul lato sinistro e solo in un caso si è documentato una concomitante areflessia sacculare ipsilaterale al c-AC-VEEMP (tabella 5).

Tabella 3. Dati audiologici e non dei pazienti con ipoacusia neurosensoriale.

	SESSO *	CONFERMA DIAGNOSTICA **	ABR DX	ABR SX	GRADO	LATERALITA'
D.D. 26/09/23	M	8 mesi	20 dB	50 dB	moderata	sinistra
M.E. 29/04/23	F	10 mesi	20 dB	assente	profonda	sinistra
M.V. 07/07/21	M	18 mesi	50 dB	20 dB	moderata	destra
C.D. 04/12/19	M	18 mesi	40 dB	20 dB	moderata	destra
M.G. 09/12/16	M	19 mesi	50 dB	20 dB	moderata	destra
L.S. 30/09/16	F	10 mesi	50dB	20 dB	moderata	bilaterale
C.G. 22/07/15	M	8 mesi	50 dB	50 dB	moderata	bilaterale
E.M. 09/07/15	F	24 mesi	20 dB	50 dB	moderata	sinistra

*campione degli ipoacusici risulta costituito da 5 maschi e 3 femmine;

**epoca di conferma diagnostica si riferisce all'età dei pazienti al momento della diagnosi con una media di 14 mesi;

***la diagnosi di conferma viene effettuata mediante ck-ABR per via aerea e per via ossea.

Tabella 4. Caratteristiche di laboratorio all'esordio in pazienti con infezione da cCMV e SNHL in corso di follow-up

Caratteristiche	Pazienti normoacusici (n=151)	Pazienti con SNHL (n=8)	p
DNA plasmatico del CMV (positivo)	108 (51%)	5 (62%)	p = 0.036
DNA plasmatico da CMV (IU/ml)	11.534,65±53.801,11	15.545,00±22.051,91	p = 0.978
DNA del CMV urinario (IU/ml)	8.049.775,53±18.291.922,95	26.740.540,00±33.047.782,05	p = 0.018

*I valori sono espressi come frequenze assolute e percentuali, media \pm deviazione standard e intervallo o mediana con intervallo, a seconda dei casi.

Tabella 5. Dati audiologici e vestibolari dei pazienti sottoposti ad assessment vestibolare

Pazienti	70% (28)
Età -Media \pm DS -Mediana -Rank	4.9 \pm 1.2 5.0 (4.0, 5.0) 20.3
Ipoacusia -Monolaterale -Bilaterale	0.0% (0)
Dizziness/vertigine	3.6% (1)
Ritardo psicomotorio	0.0% (0)
VD	17.9% (5)
HEAD IMPULSE TEST	0.0% (0)
Vhit Guadagno in orecchio destro Guadagno in orecchio sinistro Guadagno bilaterale	17.9% (5) 0.0% (0) 60.0% (3) 40.0% (2)
C-VEMPs C-VEMPs: destro C-VEMPs: sinistro C-VEMPs: entrambi	3.7% (1) 0.0% (0) 100% (1) 0.0% (0)

*I valori sono espressi come frequenze assolute e percentuali, media \pm deviazione standard e intervallo o mediana con intervallo, a seconda dei casi.

Discussione

Nel nostro studio abbiamo analizzato gli outcome audiologici e vestibolari di bambini con infezione congenita da CMV ad esordio asintomatico con l'obiettivo di fornire evidenze utili alla definizione di idonei protocolli di follow-up audiologici in questa categoria di pazienti.

Negli ultimi anni, infatti è crescente l'interesse per la implementazione dei programmi di screening neonatale del CMV che sicuramente aumenterà la diagnosi neonatale di infezioni ad esordio asintomatico e quindi la necessità di strutturare un follow-up fattibile ed efficace nell'identificare le possibili sequele audiologiche ad esordio tardivo o di tipo progressivo, migliorando inoltre i criteri per la classificazione evidence -based di questa categoria di neonati.

Nella coorte di 159 bambini con infezione congenita da CMV ad esordio asintomatico e

seguiti in follow-up per un periodo medio di 3.3 anni ;8 pazienti hanno sviluppato ipoacusia neurosensoriale di tipo stabile,7 di grado moderato ed 1 di grado profondo.

I risultati del nostro studio,ottenuti su un campione selezionato secondo i più stringenti criteri di definizione di infezione asintomatica,pertanto, confermano i più recenti dati sulla letteratura che rispetto al passato non identificano un rischio elevato di sequele audiologiche tardive nelle infezioni congenite da cCMV asintomatico.

Precedentemente,infatti,Fowler et al. (Rawlinson, W. D. et al, 2017) e Foulon et al. (Foulon, I. et al, 2019)ed altri autori (Maes, L.et al 2014; Dhondt, C. et al, 2023) hanno considerato asintomatici soggetti che presentavano comunque noti fattori di rischio per ipoacusia postnatale quali pretaurità e meningite batterica.

Lanzieri et al.hanno inoltre identificato un alto rischio di ipoacusia tardiva in soggetti de-

finiti asintomatici pur presentando ipoacusia ad esordio precoce ed in particolar modo nei soggetti con ipoacusia monolaterale di cui è ben noto il rischio di progressione del danno.

Da numerosi studi, è emerso che l'ipoacusia sia direttamente correlata alla precocità dell'infezione contratta nel primo trimestre di gravidanza (Picone O. et al, 2013; Faure-Bardon V. et al, 2019; Leruez-Ville M. et al, 2020) e al riscontro di anomalie cerebrali in epoca prenatale e/o postnatale (Buca D. et al, 2021; Keymeulen A. et al, 2022).

I risultati delle valutazioni uditive nel nostro studio, quindi confermano nel bambino con infezione congenita ad esordio asintomatico e senza occorrenza di ipoacusia neurosensoriale nel primo anno, il rischio molto basso di insorgenza di ipoacusia tardiva che non necessita di un prolungato follow-up.

Recentemente un gruppo di esperti multidisciplinari in cCMV (European Congenital Cytomegalovirus Initiative; ECCI) ha prodotto un consensus di raccomandazioni sul management prenatale, neonatale e postnatale del cCMV ribadendo la necessità di assessment audiologico alla nascita in tutti i casi, ma rilevando la mancanza di un pieno consenso ad attuare il follow-up nel neonato asintomatico alla nascita e con infezione contratta nel secondo trimestre. Nello stesso documento, inoltre, gli autori non raccomandano un follow-up audiologico nei neonati con infezione contratta nel terzo trimestre e con normale funzionalità uditiva alla nascita. (Leruez-Ville, M. et al, 2024). Nel nostro lavoro, abbiamo anche effettuato una valutazione vestibolare long term in 28 pazienti del campione con età media di 5 anni, attraverso un bilancio strumentale con vHIT e c-AC-VEMP per uno studio sia della funzione canalare che sacculare. Il numero dei pazienti sottoposti a questi esami è molto ridotto rispetto a quello dei bambini studiati per la funzionalità uditiva perché l'assessment vestibolare nell'infezione da cCMV è stata introdotta sistematicamente nel nostro centro solo da giugno 2022 ed è eseguibile generalmente non prima del compimento dei 3 anni di vita in relazione alle difficoltà esecutive della valutazione vestibolare nel bambino molto piccolo.

La prevalenza di ipofunzione vestibolare nel nostro campione (17,5%) conferma il dato riportato in letteratura (Zagólski O., 2008,

Bernard S. et al, 2015) di un interessamento vestibolare che nel bambino con cCMV può presentarsi più elevato rispetto a quello uditivo ed anche nei casi ad esordio asintomatico. La contiguità anatomica e filogenetica del Sistema uditivo e vestibolare giustifica la possibilità di un danno combinato ad entrambi questi sistemi, ma non esclude la possibilità di un interessamento selettivo per meccanismi ancora non noti. Alcuni studi sull'analisi istopatologica dell'osso temporale di feti abortiti e bambini deceduti a causa di una severa infezione da CMV hanno permesso di chiarire i principali targets del virus nell'orecchio interno (Teissier N. et al, 2011; Davis L.E. et al, 1987) con un particolare interessamento delle strutture endolinfatiche (stria vascolare, membrana di Reissner, dark cells) e un secondario coinvolgimento delle cellule ciliate cocleari e vestibolari per degenerazione secondaria a squilibrio omeostatico.

Secondo una recente review (Shears, A. et al, 2022) la prevalenza di un'ipofunzione vestibolare varia dal 14% al 90.4%. La maggior parte degli studi finora pubblicati però focalizzano la loro attenzione su campioni costituiti in prevalenza da pazienti con infezione ad esordio sintomatico (Kimberlin, D. W. et al, 2015; Ogawa, H., et al 2016).

Dagli studi ad oggi disponibili, è emersa un'ipofunzione vestibolare fino a 14 volte più elevata in caso di cisti periventricolari, in modo sovrapponibile alla già descritta maggiore compromissione uditiva nei pazienti con anomalie strutturali alla RMN (Dhondt C. et al, 2022; Foulon I. et al, 2019). In uno studio francese che ha coinvolto 52 pazienti affetti da cCMV di cui il 42% sintomatico alla nascita, il 92% presentava compromissione sia della funzione vestibolare che uditiva (Pinninti S. et al, 2021). Un successivo studio belga con un campione di 92 pazienti affetti da cCMV ha confermato l'associazione tra compromissione vestibolare e deficit uditivo, riscontrando deficit in ambedue gli apparati nel 59% dei pazienti e compromissione vestibolare solo nel 4% dei pazienti con normale funzione uditiva (Dhondt C. et al, 2022). Si evince, dunque, una maggiore prevalenza di compromissione vestibolare nei pazienti con diagnosi di ipoacusia neurosensoriale, seppure anche i pazienti con normale funzionalità uditiva possano esserne affetti (Pinninti S. et al, 2021).

I nostri risultati appaiono in linea con quest'ultimi lavori in quanto tutti i pazienti con deficit vestibolare nel nostro campione sono risultati normoudenti all'atto delle valutazioni vestibolari. Questo dato enfatizza la necessità di strutturare follow-up audiologici nell'infezione da cCMV che includano l'esecuzione di valutazioni vestibolari il più precocemente possibile compatibilmente alle possibilità esecutive nel bambino piccolo. Attualmente, non esistono linee guida che contemplino questa raccomandazione anche se il recente consensus del gruppo ECCI (Leruez-Ville, M. et al, 2024) ha espressamente raccomandato la necessità di effettuare test di valutazione vestibolare entro il primo anno di vita nei neonati ad alto rischio (infezione contratta nel primo trimestre di gravidanza ed ipoacusia). La limitazione del nostro studio è senz'altro quella di aver descritto l'interessamento vestibolare in un piccolo campione e considerando il risultato di valutazioni effettuate ad un'età media di 5 anni che ci impedisce di definire l'esatta epoca di insorgenza del deficit vestibolare. D'altronde in molti lavori in letteratura enfatizzano le possibili ripercussioni sullo sviluppo motorio e cognitive del bambino enfatizzando la necessità di identificare questi disturbi precocemente per attuare adeguati trattamenti riabilitativi (Braswell, J., & Rine, R. M., 2006; De Kegel, A. et al, 2012; Popp, P. et al, 2017).

La perdita completa e bilaterale della funzione vestibolare è stata correlata nello studio di Bernard et al (Bernard S. et al, 2015) a un ritardo severo delle acquisizioni motorie, differentemente da quanto emerso per deficit unilaterali o perdita parziale della funzione vestibolare. Difatti, considerata la plasticità neuronale e i molteplici sistemi integrati nel controllo posturale, un deficit unilaterale o parziale può essere adeguatamente compensato e il paziente risultare completamente asintomatico.

Inoltre, le iporeflessie vestibolari identificate nel nostro campione hanno interessato sia la funzione canalare che saculare confermando la necessità di applicare protocolli di valutazione della funzionalità vestibolare completa.

Nella ricerca di dati per la definizione di un ideale protocollo valutativo vestibolare, da attivare nelle infezioni da cCMV, Dhondt

e Chebibb hanno riportato in letteratura l'analisi della relazione tra l'ipofunzione vestibolare e le variabili pediatriche dell'infezione, identificando, come variabili predittive del danno vestibolare e motorio, l'infezione nel primo trimestre di gravidanza, l'ipoacusia e le cisti periventricolari alla risonanza magnetica (Dhondt C. et al, 2021; Chebib E. et al, 2022). Dhondt, inoltre, in uno studio su 185 bambini con un follow-up longitudinale vestibolare di 6 anni, ha ipotizzato una sorveglianza più stringente nei primi 2 anni di vita nei soggetti a rischio e una sola valutazione a circa 6 mesi di vita in assenza di fattori di rischio (Dhondt C. et al, 2023).

La presenza di CMV DNA nel sangue ed una maggiore carica virale nelle urine all'esordio sono risultati associati a sviluppo di ipoacusia in corso di follow-up. La viremia positiva all'esordio è risultata più frequente anche nei bambini che hanno sviluppato deficit vestibolare. Questi risultati saranno da approfondire su coorti più ampie per annoverare anche questa variabile clinica dell'infezione come possibile predittore di disfunzione vestibolare nei pazienti con cCMV.

Per quanto riguarda l'associazione con l'epoca di infezione materna, nella nostra coorte, questa è risultata più frequente nel primo trimestre nei bambini che hanno sviluppato un'ipofunzione vestibolare, mentre non era significativamente associata allo sviluppo di ipoacusia. Ciò potrebbe essere correlato alla difficoltà di datare con precisione l'infezione materna, soprattutto per gli anni passati in un cui non vi era uno screening sierologico materno universale.

Conclusioni

Nei bambini con infezione congenita ad esordio asintomatico il rischio di sviluppare tardivamente ipoacusia è molto basso e, pertanto, non sono necessari follow-up prolungati. In questa categoria di neonati, è invece possibile l'insorgenza di un deficit vestibolare, indipendentemente da un concomitante interessamento uditivo. Si evidenzia la necessità di effettuare routinariamente valutazioni di funzionalità vestibolare nelle infezioni congenite, anche nei bambini ad esordio asintomatico, sia in epoca precoce, al fine di migliorare i criteri di definizione di questa categoria di

neonati e di intervento terapeutico, che in follow-up per l'identificazione di una possibile ipofunzione vestibolare ad esordio tardivo.

Conflitto d'interessi

Gli autori dichiarano nessun conflitto d'interessi.

Permesso etico

Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki rivista nel 2013. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Napoli Federico II (protocollo numero 274/16 del 2016). I genitori/tutori legali dei partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto per partecipare a questo studio.

Bibliografia

- Ssentongo, P., Hehnlly, C., Birungi, P., Roach, M. A., Spady, J., Fronterre, C., Wang, M., Murray-Kolb, L. E., Al-Shaar, L., Chinchilli, V. M., Broach, J. R., Ericson, J. E., & Schiff, S. J. (2021). Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 4(8), e2120736. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20736>;
- Manicklal, S., Emery, V. C., Lazzarotto, T., Boppana, S. B., & Gupta, R. K. (2013). The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*, 26(1), 86–102. <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12>;
- Leruez-Ville, M., Foulon, I., Pass, R., & Ville, Y. (2020). Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(3), 330–349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>;
- Mussi-Pinhata, M. M., Yamamoto, A. Y., Moura Brito, R. M., de Lima Isaac, M., de Carvalho e Oliveira, P. F., Boppana, S., & Britt, W. J. (2009). Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 49(4), 522–528. <https://doi.org/10.1086/600882>;
- Ornoy, A., & Diav-Citrin, O. (2006). Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 21(4), 399–409. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.02.002>;
- <https://www.iss.it/-/gravidenza-fisiologica>, 2023;
- https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1288746/Allegato-1_Valaciclovir_04.01.2021.pdf, 2020;
- Leruez-Ville, M., Chatzakis, C., Lilleri, D., Blazquez-Gamero, D., Alarcon, A., Bourgon, N., Foulon, I., Fourgeaud, J., Gonce, A., Jones, C. E., Klapper, P., Krom, A., Lazzarotto, T., Lyall, H., Paixao, P., Papaevangelou, V., Puchhammer, E., Sourvinos, G., Vallely, P., Ville, Y., ... Vossen, A. (2024). Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *The Lancet regional health. Europe*, 40, 100892. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2024.100892>;
- Salomè, S., Corrado, F. R., Mazzarelli, L. L., Maruotti, G. M., Capasso, L., Blazquez-Gamero, D., & Raimondi, F. (2023). Congenital cytomegalovirus infection: the state of the art and future perspectives. *Frontiers in pediatrics*, 11, 1276912. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1276912>, https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario, 2022;
- Kenneson, A., & Cannon, M. J. (2007). Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology*, 17(4), 253–276. <https://doi.org/10.1002/rmv.535>,
- Fowler, K. B., Dahle, A. J., Boppana, S. B., & Pass, R. F. (1999). Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed?. *The Journal of pediatrics*, 135(1), 60–64. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70328-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70328-8);
- Fowler, K. B., McCollister, F. P., Dahle, A. J., Boppana, S., Britt, W. J., & Pass, R. F. (1997). Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital

- cytomegalovirus infection. *The Journal of pediatrics*, 130(4), 624–630. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)70248-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)70248-8);
- Rawlinson, W. D., Boppana, S. B., Fowler, K. B., Kimberlin, D. W., Lazzarotto, T., Alain, S., Daly, K., Doutré, S., Gibson, L., Giles, M. L., Greenlee, J., Hamilton, S. T., Harrison, G. J., Hui, L., Jones, C. A., Palasanthiran, P., Schleiss, M. R., Shand, A. W., & van Zuylen, W. J. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(6), e177–e188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3);
- Bartlett, A. W., McMullan, B., Rawlinson, W. D., & Palasanthiran, P. (2017). Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Reviews in medical virology*, 10.1002/rmv.1938. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/rmv.1938>;
- Salomè, S., Giannattasio, A., Malesci, R., Marciano, E., Dolce, P., Portella, G., Continisio, G. I., Di Costanzo, P., Capone, E., Coppola, C., Capasso, L., & Raimondi, F. (2020). The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Frontiers in pediatrics*, 8, 217. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00217>;
- 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), 972–982. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1173>;
- Torrecillas, V., Allen, C. M., Greene, T., Park, A., Chung, W., Lanzieri, T. M., & Demmler-Harrison, G. (2020). Should You Follow the Better-Hearing Ear for Congenital Cytomegalovirus Infection and Isolated Sensorineural Hearing Loss?. *Otolaryngology–head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 162(1), 114–120. <https://doi.org/10.1177/0194599819880348>;
- Teissier, N., Delezoide, A. L., Mas, A. E., Khung-Savatovsky, S., Bessières, B., Nardelli, J., Vauloup-Fellous, C., Picone, O., Houhou, N., Oury, J. F., Van Den Abbeele, T., Gressens, P., & Adle-Biassette, H. (2011). Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. *Acta neuropathologica*, 122(6), 763–774. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0895-y>;
- Harris, J. P., Fan, J. T., & Keithley, E. M. (1990). Immunologic responses in experimental cytomegalovirus labyrinthitis. *American journal of otolaryngology*, 11(5), 304–308. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(90\)90059-5](https://doi.org/10.1016/0196-0709(90)90059-5);
- Davis, L. E., Rarey, K. E., Stewart, J. A., & McLaren, L. C. (1987). Recovery and probable persistence of cytomegalovirus in human inner ear fluid without cochlear damage. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 96(4), 380–383. <https://doi.org/10.1177/000348948709600405>;
- Sugiura, S., Yoshikawa, T., Nishiyama, Y., Morishita, Y., Sato, E., Hattori, T., & Nakashima, T. (2003). Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. *Journal of medical virology*, 69(1), 72–75. <https://doi.org/10.1002/jmv.10263>;
- Teissier, N., Bernard, S., Quesnel, S., & Van Den Abbeele, T. (2016). Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 133(6), 413–418. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.03.004>;
- Zagólski O. (2008). Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of laryngology and otology*, 122(6), 574–579. <https://doi.org/10.1017/S0022215107000412>;
- Strauss M. (1990). Human cytomegalovirus labyrinthitis. *American journal of otolaryngology*, 11(5), 292–298. [https://doi.org/10.1016/0196-0709\(90\)90057-3](https://doi.org/10.1016/0196-0709(90)90057-3);
- Dollard, S. C., Grosse, S. D., & Ross, D. S. (2007). New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*, 17(5), 355–363. <https://doi.org/10.1002/rmv.544>;
- Capretti, M. G., Lanari, M., Tani, G., Ancora, G., Sciutti, R., Marsico, C., Lazzarotto, T., Gabrielli, L., Guerra, B., Corvaglia, L., & Faldella, G. (2014). Role of cerebral ultrasound and magnetic

- resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain & development*, 36(3), 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.04.001>;
- Williamson, W. D., Demmler, G. J., Percy, A. K., & Catlin, F. I. (1992). Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 90(6), 862–866;
- Bernard, S., Wiener-Vacher, S., Van Den Abbeele, T., & Teissier, N. (2015). Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*, 136(4), e887–e895. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0908>;
- Chebib, E., Maudoux, A., Benoit, C., Bernard, S., Belarbi, N., Parodi, M., Picone, O., Van Den Abbeele, T., Wiener Vacher, S. R., & Teissier, N. (2022). Predictors of cochleovestibular dysfunction in children with congenital cytomegalovirus infection. *European journal of pediatrics*, 181(8), 2909–2918. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04495-8>;
- Vos, B., Noll, D., Whittingham, J., Pigeon, M., Bagatto, M., & Fitzpatrick, E. M. (2021). Cytomegalovirus-A Risk Factor for Childhood Hearing Loss: A Systematic Review. *Ear and hearing*, 42(6), 1447–1461. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001055>;
- Shears, A., Yan, G., Mortimer, H., Cross, E., Sapuan, S., Kadambari, S., Luck, S., Heath, P. T., Walter, S., & Fidler, K. J. (2022). Vestibular and balance dysfunction in children with congenital CMV: a systematic review. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 107(6), 630–636. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323380>;
- Dhondt, C., Maes, L., Rombaut, L., Martens, S., Vanaudenaerde, S., Van Hoecke, H., De Leenheer, E., & Dhooge, I. (2021). Vestibular Function in Children With a Congenital Cytomegalovirus Infection: 3 Years of Follow-Up. *Ear and hearing*, 42(1), 76–86. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000904>;
- Maltezou, P. G., Kourlaba, G., Kourkouni, E., Luck, S., Blázquez-Gamero, D., Ville, Y., Lilleri, D., Dimopoulou, D., Karalexi, M., & Papaevangelou, V. (2020). Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 129, 104518. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104518>;
- Kimberlin, D. W., Jester, P. M., Sánchez, P. J., Ahmed, A., Arav-Boger, R., Michaels, M. G., Ashouri, N., Englund, J. A., Estrada, B., Jacobs, R. F., Romero, J. R., Sood, S. K., Whitworth, M. S., Abzug, M. J., Caserta, M. T., Fowler, S., Lujan-Zilbermann, J., Storch, G. A., DeBiasi, R. L., Han, J. Y., ... National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group (2015). Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *The New England journal of medicine*, 372(10), 933–943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599>;
- Kimberlin, D. W., Lin, C. Y., Sánchez, P. J., Demmler, G. J., Dankner, W., Shelton, M., Jacobs, R. F., Vaudry, W., Pass, R. F., Kiell, J. M., Soong, S. J., Whitley, R. J., & National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group (2003). 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), 16–25. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(03\)00192-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(03)00192-6);
- Maes, L., De Kegel, A., Van Waelvelde, H., & Dhooge, I. (2014). Association between vestibular function and motor performance in hearing-impaired children. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 35(10), e343–e347. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000597>;
- Dhondt, C., Maes, L., Martens, S., Vanaudenaerde, S., Rombaut, L., Sucaet, M., Keymeulen, A., Van Hoecke, H., De Leenheer, E., & Dhooge, I. (2023). Predicting Early Vestibular and Motor Function in Congenital Cytomegalovirus Infection. *The Laryngoscope*, 133(7), 1757–1765. <https://doi.org/10.1002/lary.30375>;
- Foulon, I., De Brucker, Y., Buyl, R., Lichtert, E., Verbruggen, K., Piérard, D., Camfferman, F. A., Gucciardo, L., & Gordts, F. (2019). Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*, 144(2), e20183095. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3095>;
- Picone, O., Vauloup-Fellous, C., Cordier, A. G., Guitton, S., Senat, M. V., Fuchs, F., Ayoubi, J. M., Grangeot Keros, L., & Benachi, A. (2013). A series of 238 cytomegalovirus primary infections

- during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*, 33(8), 751–758. <https://doi.org/10.1002/pd.4118>;
- Faure-Bardon, V., Magny, J. F., Parodi, M., Couderc, S., Garcia, P., Maillotte, A. M., Benard, M., Pinquier, D., Astruc, D., Patural, H., Pladys, P., Parat, S., Guillois, B., Garenne, A., Bussi eres, L., Guilleminot, T., Stirnemann, J., Ghout, I., Ville, Y., & Leruez-Ville, M. (2019). Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(9), 1526–1532. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1128>;
- Leruez-Ville, M., Foulon, I., Pass, R., & Ville, Y. (2020). Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(3), 330–349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>;
- Buca, D., Di Mascio, D., Rizzo, G., Giancotti, A., D’Amico, A., Leombroni, M., Makatsarya, A., Familiari, A., Liberati, M., Nappi, L., Flacco, M. E., Manzoli, L., Salomon, L. J., Scambia, G., & D’Antonio, F. (2021). Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 551–559. <https://doi.org/10.1002/uog.23143>;
- Keymeulen, A., De Leenheer, E., Casaer, A., Cossey, V., Herregods, N., Laroche, S., Mahieu, L., Van Mol, C., Vanhaesebrouck, S., Walle, C. V., & Smets, K. (2022). Cranial ultrasound and MRI complementary or not in the diagnostic assessment of children with congenital CMV infection?. *European journal of pediatrics*, 181(3), 911–920. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04273-y>;
- Ogawa, H., Matsui, T., Baba, Y., Yamada, N., Suzuki, Y., & Suzutani, T. (2016). Presence of cytomegalovirus in the perilymphatic fluid of patients with profound sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection. *Acta oto-laryngologica*, 136(2), 132–135. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1099733>;
- Pinninti, S., Christy, J., Almutairi, A., Cochrane, G., Fowler, K. B., & Boppana, S. (2021). Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*, 147(2), e20193945. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3945>;
- De Kegel, A., Maes, L., Baetens, T., Dhooge, I., & Van Waelvelde, H. (2012). The influence of a vestibular dysfunction on the motor development of hearing-impaired children. *The Laryngoscope*, 122(12), 2837–2843. <https://doi.org/10.1002/lary.23529>;
- Popp, P., Wulff, M., Finke, K., R uhl, M., Brandt, T., & Dieterich, M. (2017). Cognitive deficits in patients with a chronic vestibular failure. *Journal of neurology*, 264(3), 554–563. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8386-7>.