

Infezione congenita da cmv. Studio del riflesso vestibolo-oculomotore con video head impulse test.

Consolino, P.¹; Como, D. M.¹; Lazzaro, C.¹; Vergnano, M.¹; Vestrini, E.²; Ragliani, M.¹; Di Lisi, D.¹.

¹ Ospedale Martini di Torino, Dipartimento di Chirurgia

² Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Chirurgiche

Abstract

Obiettivo: L'infezione congenita da Citomegalovirus (cCMV) è la principale causa di sordità neurosensoriale non genetica. Il presente studio vuole verificare se questa possa interessare le strutture canalari del vestibolo correlandosi al deficit uditivo e ad un eventuale ritardo di sviluppo motorio. **Metodi:** è stato condotto uno studio osservazionale monocentrico e retrospettivo. Sono stati valutati un totale di 45 pazienti pediatriche di età compresa fra i 6 mesi e i 10 anni, con infezione congenita da CMV confermata dalla PCR su urine entro le prime tre settimane di vita, sintomatici o asintomatici per danno neurologico, normoacusici o con ipoacusia mono- o bilaterale, con e senza indicazione alla terapia antivirale. I risultati del guadagno del riflesso vestibolo-oculare (VOR) per i canali semicircolari, ottenuti dall'esame vestibolare con video Head Impulse Test (vHIT), sono stati confrontati con la media della soglia audiometrica tonale (PTA) per le frequenze 0.5 - 1 - 2 e 4 KHz, con lo sviluppo neuropsicomotorio, con la somministrazione o meno della terapia antivirale e sono stati calcolati i valori di asimmetria. **Risultati:** Vi è significatività statistica fra il deficit del VOR allo studio del vHIT e l'innalzamento dei valori della PTA ed il ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio. Esiste una correlazione tra la presenza di asimmetria del guadagno del VOR e il ritardo dello sviluppo. **Conclusioni:** emerge che l'infezione congenita da CMV colpisce non solo le strutture cocleari, ma anche quelle vestibolari e che l'alterazione vestibolare può verificarsi sia con via acusticanella norma, sia destrutturata.

Parole chiave: infezione da cCMV, ipoacusia, VOR, v-HIT

Abstract

Aim: Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection is the leading cause of nongenetic sensorineural deafness. The present study aims to investigate whether this may affect the canal structures of the vestibule correlating with hearing impairment and possible delay in motor development. **Methods:** A single-center, retrospective observational study was conducted. A total of 45 pediatric patients aged 6 months to 10 years, with congenital CMV infection confirmed by PCR on urine within the first three weeks of life, symptomatic or asymptomatic for neurological impairment, normoacusic or with mono- or bilateral hearing loss, with and without indication for antiviral therapy, were evaluated. Vestibulo-ocular reflex (VOR) gain results for the semicircular canals, obtained by the vestibular examination with video Head Impulse Test (vHIT), were compared with the mean tonal audiometric threshold (PTA) for frequencies 0.5 - 1 - 2 and 4 KHz, with neuropsychomotor development, with the administration or not of antiviral therapy, and asymmetry values were calculated. **Results:** There is statistical significance between VOR deficiency at the vHIT study and elevation of PTA values and neuropsychomotor developmental delay. There is a correlation between the presence of VOR gain asymmetry and developmental delay. **Conclusions:** it emerges that congenital CMV infection affects not only cochlear structures, but also vestibular structures, and vestibular alteration can occur with both normal and unstructured acoustic pathway.

Keywords: cCMV infection, hearing loss, VOR, v-HIT

Introduzione

Infezione congenita da Citomegalovirus (cCMV).

Il cCMV è la principale causa di sordità neurosensoriale non genetica in età pediatrica e la più frequente tra le infezioni nei Paesi industrializzati, nonché una possibile causa di ritardo nello sviluppo psicomotorio e di danno multiorgano.¹ (Albera, 2013,352)

Il virus è patogeno per l'uomo, infetta circa lo 0,52,5% di tutti i neonati nella popolazione mondiale.² (Prosser 2013,622)

In Italia l'incidenza dell'infezione da parte del virus varia dallo 0,57 all'1,5% tra tutti i nati vivi.³ (Casani, 2021, 528)

L'ipoacusia può essere già presente alla nascita, insorgere precocemente o tardivamente, mantenersi stabile o peggiorare progressivamente, con una variabilità nel grado di gravità.

I neonati piccoli per età gestazionale o con sintomi suggestivi quali microcefalia, petecchie, trombocitopenia, ittero a bilirubina diretta, epatosplenomegalia e/o sospetti allo screening uditivo neonatale (TEOAE e aABR) vengono sottoposti alla ricerca del DNA virale mediante PCR⁴⁻⁵ (Leruez-Ville, 2024- Razonable 2020,5). su urine prelevate entro le prime 2-3 settimane di vita. Una positività rilevata entro questo intervallo di tempo indica che l'infezione è stata contratta durante il periodo gestazionale.

È fondamentale l'inquadramento audiologico precoce in caso di conferma di infezione congenita da CMV⁶ (Nazia,2020,5) quindi tutti i neonati, anche quelli con esito pass allo screening, devono essere inviati presso centri di II e III livello per la diagnosi e l'eventuale rimediazione della sordità o per essere inseriti nel percorso di follow-up secondo le linee guida (The Joint Committee of Infant Hearing-2019). Il precoce riscontro di un innalzamento della soglia elettrofisiologica mono- o bilaterale permette di definire il neonato come sintomatico e di conseguenza di porre indicazione alla terapia antivirale⁴⁻⁷. (Leruez-Ville, 2024- Pinninti, 2022,35).

Mentre l'incidenza e l'impatto del danno cocleare è ormai ben consolidato il danno vestibolare non è ancora completamente compreso.

Secondo recenti pubblicazioni circa il 17% nei bambini affetti da cCMV ha un'incidenza di sintomi vestibolari⁴ ((Leruez-Ville, 2024), che come quelli cocleari possono essere ad insorgenza congenita o tardiva, possono fluttuare o peggiorare e variare per gravità.

Non è ancora chiaro il significato prognostico di un test vestibolare che evidenzia un'ipofunzione in assenza di sintomi, mentre la presenza di un'areflessia bilaterale ad esordio precoce, avrà molto probabilmente un impatto rilevante sullo sviluppo motorio, con un maggior rischio di ritardo.

I fattori di rischio per danno vestibolare sono: l'infezione contratta durante il primo trimestre, la presenza di ipoacusia ed il riscontro di cisti periventricolari alla risonanza magnetica⁴⁻⁷. (Leruez-Ville, 2024- Pinninti, 2022,35).

Nello studio di Gabrielli L. et al⁸, (Gabrielli, 2013,9) è stato riscontrato un coinvolgimento delle strutture cocleari, ma anche di quelle vestibolari.

Il CMV svolgerebbe il suo ruolo patogenetico agendo sulla stria vascolare, causandone un'alterazione dei canali ionici con conseguente dissipazione del potenziale. Infatti se i canali del potassio sono assenti o la loro funzionalità è alterata vi è una perdita uditiva. In alcuni casi, inoltre, si è potuto constatare che il CMV potrebbe infettare sia le cellule della membrana di Reissner, determinando uno squilibrio elettrochimico tra i liquidi endo- e perilinfatici, sia le cellule cigliate, compromettendone la funzionalità⁸. (Gabrielli, 2013,9)

Tuttavia da questo studio è emerso che le strutture del sistema vestibolare sono meno soggette ad essere infettate dal CMV rispetto alle strutture uditive. Quando il vestibolo è coinvolto nell'infezione è la macula utricolare ad essere più spesso alterata.

Inoltre l'infezione da cCMV⁸ (Gabrielli, 2013,9) può essere una causa rarissima di idrope endolinfatico ritardato, che consiste nello sviluppo a distanza di anni di ipoacusia/vertigini su base idropica nello stesso orecchio o nell'orecchio controlaterale, in soggetti con pregresso grave danno neurosensoriale cocleare monolaterale.

Fig 1. (7)

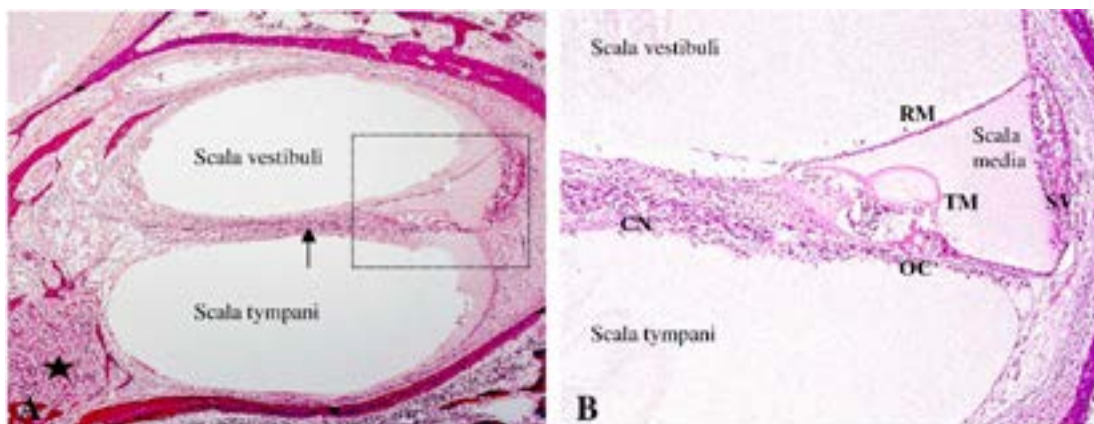
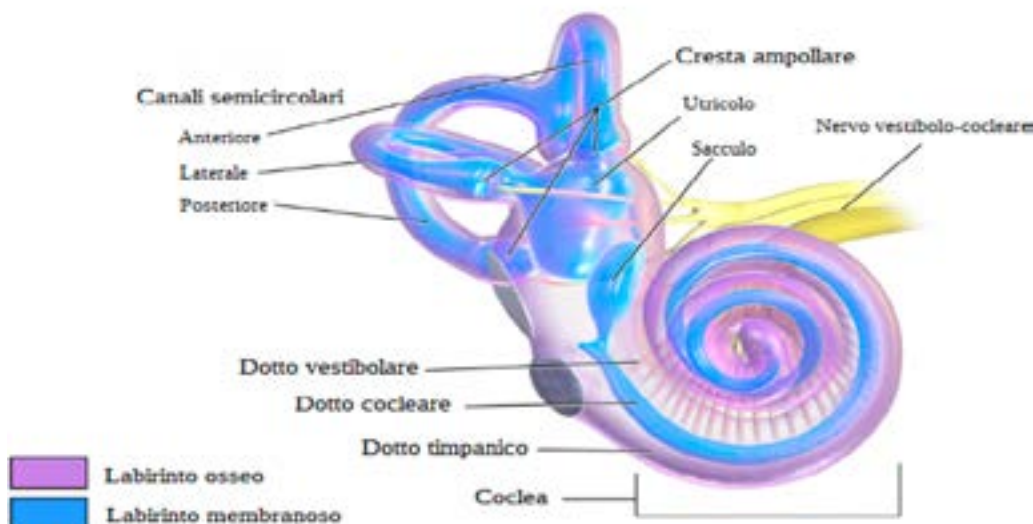


Fig 2: 7



Funzionalità vestibolare e video Head Impulse Test (vHIT)

Per valutare la funzionalità vestibolare si è utilizzato il vHIT⁹, introdotto dalla Scuola Australiana di Halmagyi e Curthois e risultato ampiamente utile nella pratica clinica per lo studio dei disturbi dell'equilibrio.

Si tratta di un esame strumentale non invasivo, di facile esecuzione, che fornisce informazioni sul riflesso vestibolo-oculomotore (VOR) e quindi sulle vie neuronali che vanno dai canali semicircolari ai muscoli oculari estrinseci⁹. (Armato 2019, 189)

Nel soggetto sano infatti una stimolazione impulsiva del capo attiva il riflesso vestibolo-

lo-oculomotore (VOR), che consente di mantenere gli occhi fissi su una mira.

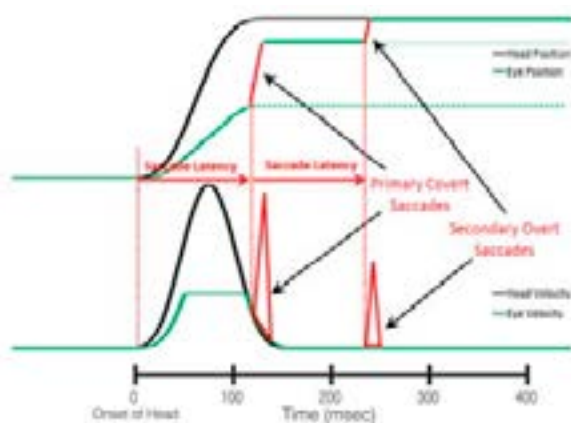
Le informazioni ottenute sono misure oggettive del guadagno del VOR e dell'attività dei sei canali semicircolari, che vengono analizzati per coppie funzionali: laterale destro e laterale sinistro, anteriore destro e posteriore sinistro (RALP), anteriore sinistro e posteriore destro (LARP).

Il vHIT si basa sull'analisi di tre elementi:

- I saccadici correttivi, ovvero movimenti oculari che permettono di riposizionare la mira persa sul bersaglio. Le saccadi possono essere di due tipologie: quelle overt, generate dopo il movimento della

testa e visibili anche ad occhio nudo alla Bed-Side Examination; quelle covert, generate durante il movimento della testa e non riconoscibili ad occhio nudo.

Fig 3 - Saccadi overt e covert. (7)



I criteri che definiscono i saccadici patologici sono:

- la costanza: le saccadi devono verificarsi per quasi la totalità degli impulsi effettuati su almeno un lato;
- la direzione: deve essere la medesima di quella del VOR generato dal movimento impulsivo del capo;
- la latenza: le saccadi covert si osservano a circa 70 millisecondi, mentre le saccadi overt a circa 200 millisecondi;
- la velocità e l'ampiezza: devono essere pari o superiori all'ampiezza del picco di velocità del capo;
- Il guadagno del VOR è rappresentato dal rapporto tra la velocità della fase lenta dell'occhio e la velocità del capo. Ci sono diverse modalità per il calcolo del VOR e questo può essere basato sulla velocità, sulla posizione e sull'accelerazione. È necessario che la stimolazione avvenga ad alte velocità poiché tanto saranno ridotte le velocità rispetto a quelle indicate (>150°/secondo) tanto più alta sarà la percentuale di possibili falsi negativi. La presenza di un guadagno del VOR nella norma, in assenza di saccadici, correttivi indica che il soggetto è sano.
- La morfologia del VOR: viene valutata solo se i saccadici correttivi sono presen-

ti in entrambe le direzioni. Se la morfologia risulta alterata in un solo verso, la lesione è unilaterale; se invece presenta alterazioni in ambo le direzioni allora la lesione è bilaterale.

Obiettivo dello studio

La finalità di questo studio è quella di porre l'attenzione sull'apparato cocleovestibolare, per verificare se il cCMV presenti un tropismo d'organo anche per le strutture vestibolari, e correlare un'eventuale compromissione della funzionalità vestibolare ad un deficit della funzionalità cocleare e/o al ritardo di sviluppo neuro-psicomotorio quando presenti.

Quali strumenti di valutazione sono stati utilizzati il video-Head Impulse Test (vHIT), esame strumentale in grado di fornire una misura quantitativa della funzione del riflesso vestibulo-oculomotore (VOR) per i sei canali semicirculari ed un questionario anamnestico specifico per lo sviluppo neuropsicomotorio del bambino.

Materiali e metodi

Popolazione

È stato condotto uno studio osservazionale monocentrico e retrospettivo. Il campione clinico utilizzato è composto da 30 pazienti di età compresa tra i 6 mesi ed i 10 anni, seguiti presso la S.S. di Audiologia, Otologia ed Impianti dell'Ospedale Martini di Torino.

Sono stati arruolati 45 bambini affetti da cCMV con riscontro di positività alla PCR su urine eseguita entro le prime 3 settimane di vita, asintomatici o sintomatici per danno neurologico¹⁰ (Zhou, 2022, 11) normoacusici o con ipoacusia neurosensoriale mono-bilaterale, di grado da lieve a profondo.

I test di elettrofisiologia e gli esami audiometrici infantili ai quali sono stati sottoposti hanno permesso di verificare la soglia uditiva, differenziata per lato, e di verificarne la stabilità e/o la progressività, in quanto ripetuti in corso di follow-up.

Tutti i bambini del campione erano stati sottoposti a RMN encefalo in assiale, coronale e sagittale per escludere quadri malformativi

dell'angolo ponto-cerebellare e delle strutture dell'orecchio interno, nonché ipoplasia o aplasia del pacchetto stato-acustico.

Sono stati esclusi dallo studio soggetti:

- già portatori di impianto cocleare (IC) in quanto è stato dimostrato che con il posizionamento di IC possono esserci alterazioni della funzionalità vestibolare¹¹ (Kelly, 2018, 22-25);
- ipovedenti (per l'impossibilità di mettere a fuoco la mira);
- portatori di occhiali correttivi;
- affetti da disturbo pervasivo dello sviluppo (per le difficoltà attentive e di comprensione dell'esecuzione dell'esame);
- affetti da paralisi cerebrale infantile (per la presenza di spasticità e rigidità muscolo scheletriche che rendono pressoché impossibile l'esecuzione del test);
- affetti da quadri malformativi cocleo-vestibolari.

Tabella 1: caratteristiche popolazione in studio

Tot. pazienti	45
M	25
F	20
Pazienti sottoposti a terapia antivirale	21
Pazienti con comorbilità neurologiche	3

Tabella 2: caratteristiche delle orecchie analizzate

Numero totale di orecchie	90
Orecchie normoacusiche	71
Orecchie ipoacusiche	19
Ipoacusia progressiva	16 (orecchie)
Ipoacusia fluttuante	14 (orecchie)

Setup e protocolli

La **valutazione audiologica** di tutti i bambini dello studio era comprensiva di otoscopia, otoemissioni acustiche evocate da transienti (TEOAE), e prodotti di distorsione (DPOAE), ABR di soglia ed i potenziali evocati di stato stazionario (ASSR).

Tutti gli esami elettrofisiologici sono stati eseguiti in sonno spontaneo analizzando prima un orecchio e poi l'altro, con eventuale mascheramento.

I follow-up audiologici rispecchiano il seguente protocollo: i controlli vengono effet-

tuati ad 1, 3, 6 e 12 mesi ed a seguire ogni 6 mesi fino ai 6 anni se confermata la normoacusia bilaterale, proseguono invece se riscontrata ipoacusia mono- o bilaterale.

Per la **valutazione vestibolare**¹²(Janky, 2018,257-274) sono stati utilizzati il vHIT ed un questionario anamnestico comprensivo di 25 domande, suddiviso in due parti: la parte A riguarda domande generiche circa la condizione di salute del bambino e le tappe dello sviluppo neuro-psicomotorio, la parte B invece presenta domande più mirate, volte a capire qual è la percezione da parte dei genitori dell'equilibrio del proprio figlio/a

Tabella 3 : Questionario Anamnestico
Parte A

Il/la bambino/a gode attualmente di buona salute? (se NO specificare per quale motivo ed eventuali patologie in atto)	SI	NO
A quale settimana di gravidanza è avvenuta la nascita?		
Qual era il peso alla nascita del bambino/a (in grammi)?		
Il bambino/a ha fratelli/sorelle?	SI'	NO
Se sì, godono tutti di buona salute? (se NO specificare il motivo)		
A quanti mesi ha raggiunto il controllo del capo?		
A quanti mesi ha raggiunto la stazione seduta?		
A quanti mesi manteneva la stazione eretta?		
A quanti mesi camminava autonomamente?		
A quanti mesi ha detto le prime parole?		
A quanti mesi ha detto le prime frasi?		

Parte B

	SI	NO										
Quanto spesso cade il vostro bimbo da 1 (mai) a 10 (sempre)?			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Capita che il bambino si blocchi mentre gioca? Se Sì quanto spesso da 1 a 10?												
Il bambino manifesta malessere con pianto, mancanza di vivacità e smette di giocare? Se sì, quanto spesso da 1 a 10?												
Vi sembra che sia instabile?												
Vi sembra che la cute sia pallida?												
Vi è sembrato che sudasse senza fare sforzo fisico?												
Il bambino lamenta cefalea? Se sì, quanto spesso da 1 a 10?												
Il bambino vomita o lamenta nausea? Se sì, quanto spesso da 1 a 10?												
Il bambino lamenta torcicollo mono o bilaterale? Se sì, quanto spesso da 1 a 10? Il bambino lamenta dolori muscolari? Se sì, quanto spesso da 1 a 10?												
Il bambino ha dei movimenti particolari degli occhi?												
Il bambino soffre di problemi visivi?												

Il primo vHIT è stato effettuato a 6 mesi di età, e ripetuto a 12 mesi ed a 3, 6, e 10 anni.

Il protocollo per l'esecuzione del vHIT ed i valori normativi per fascia di età e per canale semicircolare analizzato fanno riferimento allo studio condotto da Wiener-Vacher SR. Wiener SI. (2017)¹³ (Wiener-Vacher, 2017,14)

Il dispositivo utilizzato nello studio è il Synapsys VHIT Ulmer, prodotto dell'azienda Inventis; peculiarità di questo macchinario è quella di essere dotato di un sistema a telecamera remota, che non richiede l'utilizzo dei classici occhiali utilizzati invece in tutti gli altri macchinari in commercio. Questo consente una più semplice esecuzione dell'esame per la fascia pediatrica rendendolo meno fastidioso per il piccolo paziente.

La telecamera remota a infrarossi inquadra il viso del paziente durante le manovre che avvengono sul piano orizzontale e verticale per testare tutti i canali semicircolari.

Il software esegue elaborazioni e calcoli di vario tipo in relazione all'analisi delle immagini sequenziali video-registrate.

Tramite particolari algoritmi, Eye-Tracking e Head Pose Estimation, è possibile analizzare la velocità di movimento della testa e degli occhi.

La lente dell'obiettivo del macchinario è stata posta a 110 cm dal muro e a 90 cm dagli oc-

chi del paziente, orientato verso il bersaglio e centrato nel campo della telecamera. L'attenzione del bambino è stata posta su un dispositivo video che, durante l'esecuzione del test, riproduceva un cartone animato di interesse per il piccolo. Il dispositivo di riproduzione del video è stato posizionato direttamente di fronte al paziente ad una distanza compresa tra 1 e 1,3 m, dietro il supporto della fotocamera rimanendo nella medesima posizione durante tutto il test.

I pazienti più grandi sono stati fatti accomodare su una sedia senza ruote, solida con uno schienale abbastanza alto, ma non troppo in modo che i movimenti dell'operatore non venissero ostacolati. I bambini più piccoli sono stati fatti sedere sulle gambe del genitore.

L'operatore si è posizionato dietro al bambino e ha applicato manualmente una rotazione rapida (120-150°/s) e di piccola in ampiezza (circa 10°) sulla testa.

I segnali video sono tagliati da un filtro passa-basso al di sotto di 25 Hz, evitando così possibili distorsioni nel campionamento dei segnali ad alta frequenza.

In tutti i bambini sono state eseguite 5 acquisizioni per ogni canale semicircolare in sequenza casuale.

Figura 4: VHIT patologico

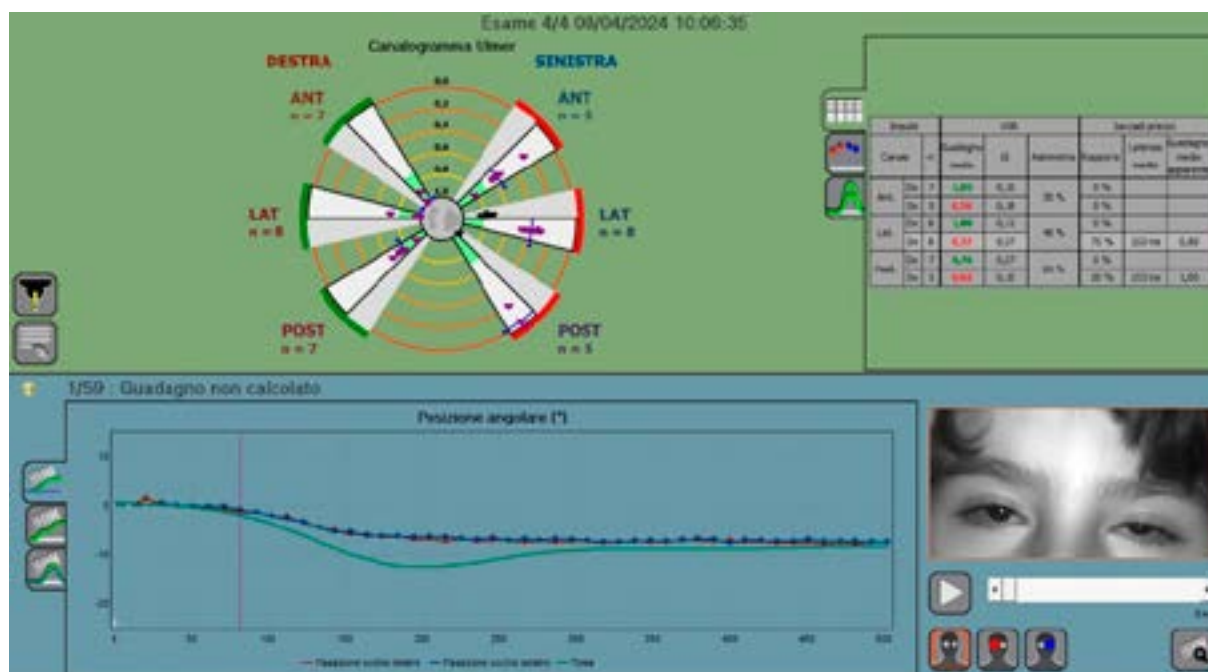


Figura 5: VHIT patologico

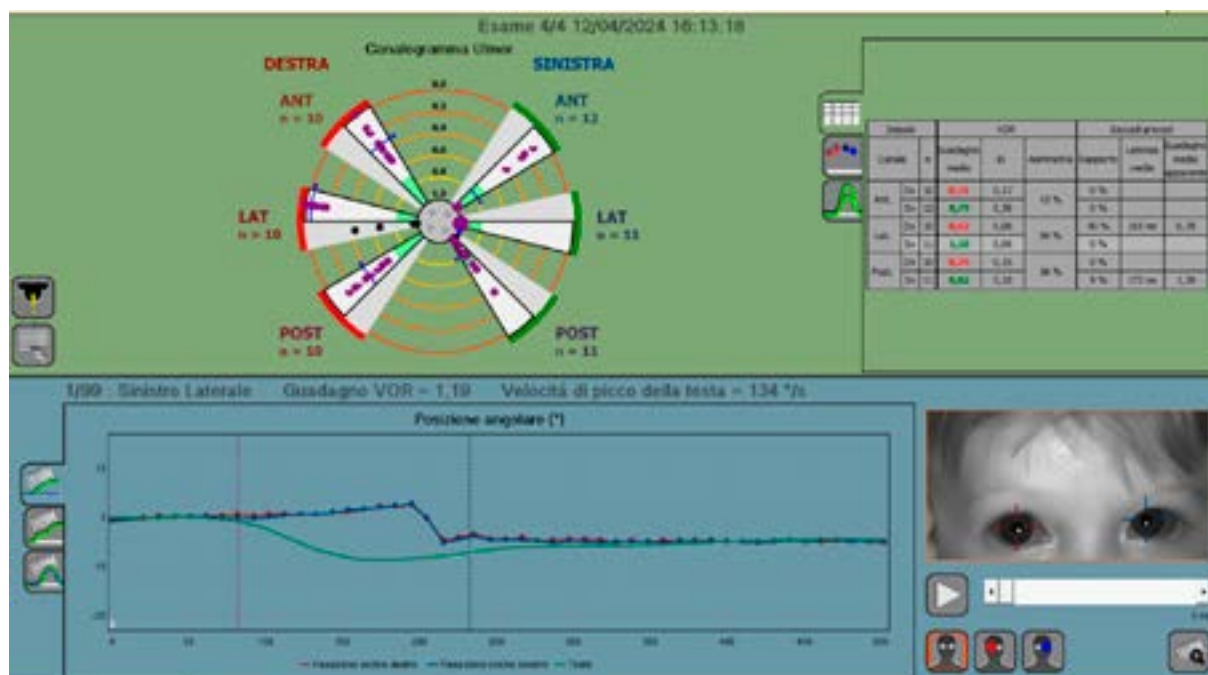
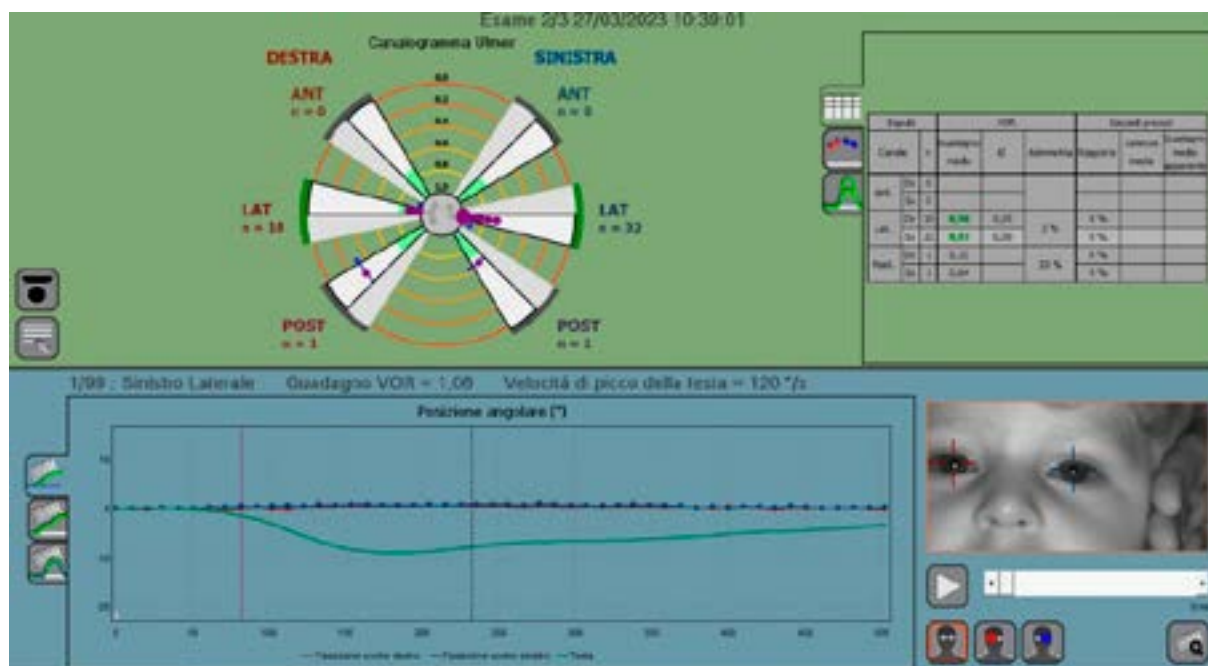


Figura 6: VHIT nella norma



Analisi e statistica

L'analisi statistica è stata effettuata sull'intero campione preso in esame comprensivo di 45 pazienti (90 orecchie) e su due sottogruppi

del campione rispettivamente composti da 35 pazienti (70 orecchie) e da 33 pazienti.

In prima battuta è stato effettuato il test di normalità di Shapiro-Wilk per valutare se

le categorie prese in esame facessero parte di distribuzioni normali, ed è stato valutato il valore W poiché tutte le distribuzioni prese in esame comprendevano più di 30 soggetti.

È stato quindi effettuato il test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati per l'analisi di due distribuzioni facenti parte dello stesso campione, ed è stato impostato $\alpha=0,05$ con in intervallo di confidenza (IC) fissato al 95%.

In conclusione è stato eseguito il test di Pearson per valutare la correlazione tra alcune coppie di variabili prese in esame.

Risultati

Dei 45 pazienti presi in esame 31 (69%) presentano la funzione uditiva nella norma, 9 (20%) presentano ipoacusia neurosensoriale monolaterale e 5 (11%) ipoacusia neurosensoriale bilaterale.

Tabella 4: campione completo soggetti normo ed ipoacusici

Normoacusia	31 soggetti
Ipoacusia monolaterale	9 soggetti
Ipoacusia bilaterale	5 soggetti
TOTALE	45 soggetti

Poiché ai fini dell'analisi statistica il campione è stato raddoppiato considerando le orecchie di ogni paziente separatamente, sono state analizzate 90 orecchie di cui 71 non presentano al momento alcun tipo di deficit uditivo e 19 presentano ipoacusia neurosensoriale.

Tabella 5: campione completo orecchie normoacusiche ed ipoacusiche

Orecchie normoacusiche	71
Orecchie ipoacusiche	19
TOTALE ORECCHIE	90

Al fine di effettuare all'interno dell'analisi statistica la valutazione che correla l'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio e la funzionalità vestibolare, sono stati creati due sottogruppi del campione.

Questi ultimi risultano ridotti rispetto a quello precedentemente descritto poiché

sono stati scartati tutti i bambini che non avevano ancora acquisito tutte le tappe dello sviluppo motorio, ovvero quelli di età compresa tra i 6 e i 12 mesi.

Il primo campione ridotto risulta essere composto da 35 pazienti di cui 22 presentano la funzione uditiva nella norma, 8 presentano ipoacusia neurosensoriale monolaterale, e 5 ipoacusia neurosensoriale bilaterale. In questo caso sono state nuovamente considerate le orecchie di ogni paziente separatamente e dunque il campione ridotto è composto da 70 orecchie di cui 52 non presentano al momento alcun tipo di deficit uditivo e 18 presentano ipoacusia neurosensoriale.

Tabella 6: 1° campione ridotto soggetti normo ed ipoacusici

Normoacusia	22 soggetti
Ipoacusia monolaterale	8 soggetti
Ipoacusia bilaterale	5 soggetti
TOTALE	35 soggetti

Tabella 7: 1° campione ridotto orecchie normo ed ipoacusiche

Orecchie normoacusiche	52
Orecchie ipoacusiche	18
TOTALE ORECCHIE	70

Il secondo campione ridotto risulta essere composto da 32 pazienti di cui 20 presentano la funzione uditiva nella norma, 7 presentano ipoacusia neurosensoriale monolaterale, e 5 ipoacusia neurosensoriale bilaterale. In questo caso sono state nuovamente considerate le orecchie di ogni paziente separatamente e dunque il campione ridotto è composto da 64 orecchie di cui 47 non presentano al momento alcun tipo di deficit uditivo e 17 presentano ipoacusia neurosensoriale.

Tabella 8: 2° campione ridotto soggetti normo ed ipoacusici

Normoacusia	20 soggetti
Ipoacusia monolaterale	7 soggetti
Ipoacusia bilaterale	5 soggetti
TOTALE	32 soggetti

Tabella 9: 2° campione ridotto orecchie normo ed ipoacusiche

Orecchie normoacusiche	47
Orecchie ipoacusiche	17
TOTALE ORECCHIE	64

Il 52% del campione presenta un'ipofunzionalità vestibolare, mentre la restante parte ovvero il 48% presenta una funzionalità vestibolare (al vHIT) nella norma.

Il 19% della totalità del campione presenta un'ipofunzione del canale semicircolare laterale. Altre considerazioni di questo tipo sulla totalità del campione non sono effettuabili poiché dalla tabella viene evidenziato che i canali semicircolari verticali posteriore e anteriore non sono stati testati rispettivamente nel 19 e 18% dei casi.

Per la prima analisi effettuata sul campione completo (90 orecchie) è stata studiata la normalità delle distribuzioni prese in esame tramite il Test di Shapiro-Wilk. Sono state analizzate le distribuzioni dell'andamento della PTA, del deficit del gain del VOR e della somministrazione della terapia antivirale. Poiché le distribuzioni risultavano essere composte da più di 30 elementi è stato valutato il valore W, le distribuzioni con $W < 0,7$ sono state considerate non normali.

Come si evince dalla tabella sottostante tutte le variabili prese in esame risultano seguire delle distribuzioni non normali.

Tabella 10:

	W
PTA	0,53887
Deficit del gain del VOR	0,6357
Terapia antivirale	0,6348

Di conseguenza è stato quindi effettuato il test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati, il livello di significatività è stato impostato al 95% con $\alpha = 0,05$.

Con un valore del $p < \alpha$ non è possibile accettare l'ipotesi nulla H_0 e bisogna quindi accettare l'ipotesi alternativa H_1 .

Sono state definite le H_0 e le H_1 :

- H_0 = la media della popolazione ipoacusica con deficit del gain del VOR è uguale

alla media della popolazione normoacusica con deficit del gain del VOR

H_1 = la media della popolazione ipoacusica con deficit del gain del VOR è diversa dalla media della popolazione normoacusica con deficit del gain del VOR

- H_0 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR che ha effettuato terapia antivirale è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR che non ha effettuato terapia antivirale
- H_1 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR che ha effettuato terapia antivirale è diversa dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR che non ha effettuato terapia antivirale

Tabella 11:

	p-value
Deficit del gain del VOR - PTA	$< 2,2e^{-16}$
Deficit del gain del VOR - Terapia antivirale	0,416

Otteniamo nel primo caso che il $p\text{-value} < \alpha$, il risultato è quindi statisticamente significativo, ovvero dobbiamo rifiutare H_0 e accettare H_1 .

Otteniamo quindi che la media della popolazione ipoacusica con deficit del gain del VOR è diversa dalla media della popolazione normoacusica con deficit del gain del VOR.

Nel secondo caso invece il $p\text{-value} > \alpha$, quindi il risultato risulta essere non statisticamente significativo e non è possibile rifiutare H_0 .

Ovvero la media della popolazione con deficit del gain del VOR che ha effettuato terapia antivirale è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR che non ha effettuato terapia antivirale.

È stato quindi eseguito il test di Correlazione di Pearson da cui si evince che:

Tabella 12:

	cor	livello di correlazione
Deficit del gain del VOR - PTA	0,6877	buono
Deficit del gain del VOR - Terapia antivirale	0,0872	scarsissimo

I risultati dell'indice di correlazione indicano che esiste una buona correlazione tra il valore innalzato della PTA e la presenza di deficit del gain del VOR e che invece è scarsissima la correlazione tra la somministrazione della terapia antivirale e la presenza di deficit del gain del VOR.

La seconda analisi è stata effettuata sul campione ridotto (70 orecchie), è stata studiata la normalità delle distribuzioni prese in esame tramite il Test di Shapiro-Wilk. Sono state analizzate le distribuzioni dell'andamento del deficit del gain del VOR, del raggiungimento del controllo del capo, del raggiungimento della stazione eretta, del raggiungimento della deambulazione e dello sviluppo prestazionale.

Anche in questo caso è stato valutato il valore W, poiché le distribuzioni sono risultate essere composte da più di 30 elementi, le distribuzioni con $W < 0,7$ sono state considerate non normali.

Come si evince dalla tabella sottostante tutte le variabili prese in esame risultano seguire delle distribuzioni non normali.

Tabella 13:

	W
Deficit del gain del VOR	0,63621
Controllo del capo	0,62905
Stazione eretta	0,54444
Deambulazione	0,58431
Sviluppo prestazionale	0,15767

Di conseguenza è stato quindi effettuato il test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati, il livello di significatività è stato impostato al 95% con $\alpha = 0,05$.

Con un valore del $p < \alpha$ non è possibile accettare l'ipotesi nulla H_0 e bisogna quindi accettare l'ipotesi alternativa H_1 .

Sono state definite le H_0 e le H_1 :

- H_0 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento del controllo del capo è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento del controllo del capo nella norma
 H_1 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento del controllo del capo è diversa

dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento del controllo del capo nella norma

- H_0 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma
 H_1 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma
- H_0 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nella deambulazione è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento della deambulazione nella norma
 H_1 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma
- H_0 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo dello sviluppo prestazionale è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR e sviluppo prestazionale nella norma
 H_1 = la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo dello sviluppo prestazionale è diverso dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e sviluppo prestazionale nella norma

Tabella 14:

	p-value
Deficit del gain del VOR - Stazione eretta	0,002781
Deficit del gain del VOR - Deambulazione	0,03131
Deficit del gain del VOR - Sviluppo prestazionale	0,0000001535
Deficit del gain del VOR - Controllo del capo	0,5108

Otteniamo nel primo tre casi abbiamo che $p\text{-value} < \alpha$, i risultati sono quindi statisticamente significativi, ovvero dobbiamo rifiutare H_0 e accettare H_1 .

Otteniamo quindi che:

la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma

la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma

la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo dello sviluppo prestazionale è diverso dalla media della popolazione con deficit del gain del VOR e sviluppo prestazionale nella norma

Nel quarto caso invece il $p\text{-value} > \alpha$, quindi il risultato risulta essere non statisticamente significativo e non è possibile rifiutare H_0 .

la media della popolazione con deficit del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento del controllo del capo è uguale alla media della popolazione con deficit del gain del VOR e raggiungimento del controllo del capo nella norma

È stato quindi eseguito il test di Correlazione di Pearson da cui si evince che:

Tabella 15:

	cor	livello di correlazione
Deficit del gain del VOR - Stazione eretta	0,8901	eccellente
Deficit del gain del VOR - Deambulazione	0,09018	scarsissimo
Deficit del gain del VOR - Sviluppo prestazionale	0,9679	eccellente

I risultati dell'indice di correlazione indicano che esiste una eccellente correlazione tra la presenza di deficit del gain del VOR e il ritardo del raggiungimento della stazione eretta e tra la presenza del deficit del gain del VOR e il ritardo di sviluppo prestazionale. È scarsissima invece la correlazione tra la presenza di defi-

cit del gain del VOR e il ritardo del raggiungimento della deambulazione.

Infine è stato analizzato un secondo sottogruppo composto da 32 pazienti, anche in questo caso è stata studiata la normalità delle distribuzioni prese in esame tramite il Test di Shapiro-Wilk. Sono state analizzate le distribuzioni dell'asimmetria del gain del VOR, della PTA, della somministrazione della terapia antivirale, del raggiungimento del controllo del capo, del raggiungimento della stazione eretta, del raggiungimento della deambulazione e dello sviluppo prestazionale.

Anche in questo caso è stato valutato il valore W , poiché le distribuzioni sono risultate essere composte da più di 30 elementi, le distribuzioni con $W < 0,7$ sono state considerate non normali.

Come si evince dalla tabella sottostante tutte le variabili prese in esame risultano seguire delle distribuzioni non normali ad eccezione della distribuzione della PTA.

Tabella 16:

	W
Asimmetria del gain del VOR	0,43778
Controllo del capo	0,62507
PTA	0,75806
Terapia antivirale	0,63226
Stazione eretta	0,5645
Deambulazione	0,58482
Sviluppo prestazionale	0,17181

Nell'analisi di due variabili in cui almeno una delle due abbia una distribuzione non normale è necessario scegliere un test non parametrico.

Di conseguenza è stato quindi effettuato il test non parametrico di Wilcoxon per campioni appaiati per tutte le analisi statistiche, il livello di significatività è stato impostato al 95% con $\alpha = 0,05$.

Con un valore del $p < \alpha$ non è possibile accettare l'ipotesi nulla H_0 e bisogna quindi accettare l'ipotesi alternativa H_1 .

Sono state definite le H_0 e le H_1 :

- H_0 = la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e innalza-

mento della PTA è uguale alla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e PTA nella norma

- H1= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e innalzamento della PTA è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e PTA nella norma
- H0= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR che ha effettuato terapia antivirale è uguale alla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR che non ha effettuato terapia antivirale
H1= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR che ha effettuato terapia antivirale è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR che non ha effettuato terapia antivirale
- H0= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento del controllo del capo è uguale alla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento del controllo del capo nella norma
H1= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento del controllo del capo è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento del controllo del capo nella norma
- H0= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è uguale alla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma
H1= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma
- H0= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nella deambulazione è uguale alla media

della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento della deambulazione nella norma

- H1= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma
- H0= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo dello sviluppo prestazionale è uguale alla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e sviluppo prestazionale nella norma
H1= la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo dello sviluppo prestazionale è diverso dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e sviluppo prestazionale nella norma

Tabella 17:

	p-value
Asimmetria del gain del VOR - PTA	0,0000006767
Asimmetria del gain del VOR - Terapia antivirale	0,01403
Asimmetria del gain del VOR - Stazione eretta	0,0002543
Asimmetria del gain del VOR - Deambulazione	0,0007128
Asimmetria del gain del VOR - Sviluppo prestazionale	0,00003686
Asimmetria del gain del VOR - Controllo del capo	0,04877

Otteniamo in tutti i casi che il p-value < α , i risultati sono quindi statisticamente significativi, ovvero dobbiamo rifiutare H0 e accettare H1.

Otteniamo quindi che:

la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e innalzamento della PTA è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e PTA nella norma

la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR che ha effettuato terapia antivirale è diversa dalla media della popolazione

ne con asimmetria del gain del VOR che non ha effettuato terapia antivirale

la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento del controllo del capo è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento del controllo del capo nella norma

la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma

la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo nel raggiungimento della stazione eretta è diversa dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e raggiungimento della stazione eretta nella norma

la media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e ritardo dello sviluppo prestazionale è diverso dalla media della popolazione con asimmetria del gain del VOR e sviluppo prestazionale nella norma

È stato quindi eseguito il test di Correlazione di Pearson da cui si evince che:

Tabella 18:

	cor	livello di correlazione
Asimmetria del gain del VOR - PTA	0,08702	scarsissimo
Asimmetria del gain del VOR - Terapia antivirale	0,4416	moderato
Asimmetria del gain del VOR - Stazione eretta	0,08953	scarsissimo
Asimmetria del gain del VOR - Deambulazione	0,009295	scarsissimo
Asimmetria del gain del VOR - Sviluppo prestazionale	0,6742	buono
Asimmetria del gain del VOR - Controllo del capo	0,3223	moderato

I risultati dell'indice di correlazione indicano che esiste una buona correlazione tra la presenza di asimmetria del gain del VOR e il ritardo dello sviluppo prestazionale e una correlazione moderata tra la presenza di asimmetria del gain del VOR e il ritardo del controllo del capo, come anche tra la presenza di asimmetria del gain del VOR e l'aver effettuato la

terapia antivirale. È scarsissima invece la correlazione tra la presenza di asimmetria del gain del VOR e il ritardo del raggiungimento della stazione eretta, il raggiungimento della deambulazione e il valore della PTA.

Discussione

Il CMV è un membro della famiglia degli Herpesvirus con tropismo multiorgano. L'infezione da CMV è la prima causa di sordità neurosensoriale non genetica in età pediatrica, ma può essere causa di danni anche a carico di altri organi determinando deficit visivi, cognitivi e motori. L'infezione può essere primaria, generalmente con un impatto clinico più importante, o trattarsi di una reinfezione o riattivazione del virus¹⁴.

Il rischio di prognosi più grave si verifica in caso di infezione primaria contratta durante il primo trimestre di gravidanza. Dunque, i fattori che influenzano la severità dell'infezione sono lo stato sierologico materno ed il periodo di gestazione.

Il neonato con l'infezione congenita da CMV deve essere sottoposto a valutazioni clinico-laboratoristiche-strumentali per definire il quadro complessivo che condiziona la prognosi, il follow-up e le scelte terapeutiche. Il 10-15% dei neonati che contraggono l'infezione in utero è sintomatico alla nascita¹⁴ (Coscia, 2020, 1216-1221)

È necessario un inquadramento precoce dell'infezione congenita da CMV in modo da poter inserire i piccoli pazienti, sia quelli sintomatici che quelli asintomatici, in un percorso di follow-up che da linee guida deve prevedere una rivalutazione a 3, 6, 12, 18, 24 mesi di vita e poi annualmente fino all'età di 6 anni¹⁴. Nel follow-up devono essere comprese le seguenti valutazioni: l'esame clinico, la rilevazione e registrazione dei parametri auxologici, la valutazione neurologica e psicomotoria, la valutazione uditiva mediante un test adeguato all'età e la valutazione della funzionalità visiva.

A tutt'oggi non esiste un algoritmo di consenso per il follow-up dei problemi vestibolari nei bambini con cCMV¹⁴. (Coscia, 2020, 1216-1221)

L'intento del nostro studio è stato quello di arricchire le conoscenze sulle correlazioni eventualmente presenti tra danno a carico

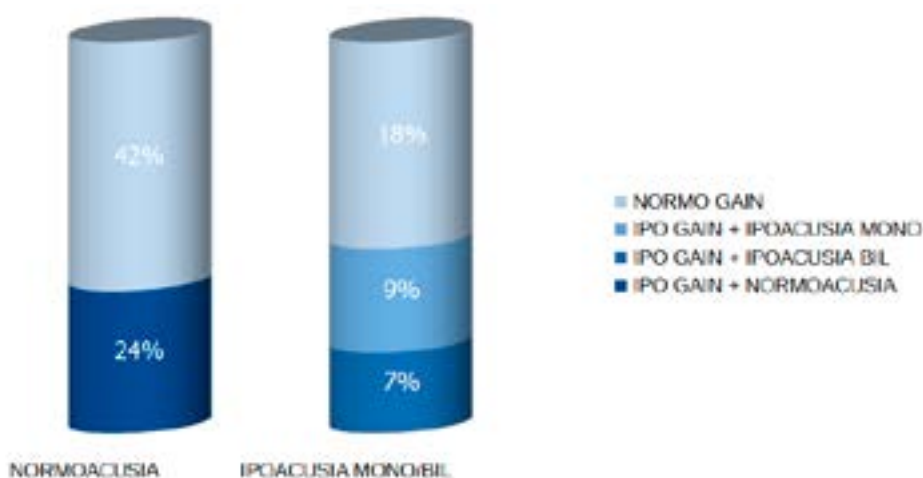
dell'apparato cocleare e quello vestibolare in caso di infezione congenita da CMV in quanto finora sono stati condotti pochi studi¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ (Bernard,2015-Tsuprun, 2022,1158-Lazar, 2021, 30-35).

La valutazione vestibolare con il vHIT risulta ormai all'interno del follow-up nei bambini con cCMV dai 6 mesi per la semplicità di esecuzione del test. Il vHIT permette di ottenere informazioni solo su parte del vestibolo, limitandosi all'analisi del funzionamento dei canali semicircolari.

I canali semicircolari laterali sono stati quelli che sono stati valutati in tutto il campione principale

Il 24% dei pazienti con via acustica normo funzionante e il 16% dei pazienti con via acustica destrutturata, di cui il 56% con ipoacusia monolaterale e il 44% con ipoacusia bilaterale, presentano una disfunzione di almeno un canale semicircolare, a conferma delle correlazioni tra l'entità dell'ipoacusia e la funzionalità vestibolare.

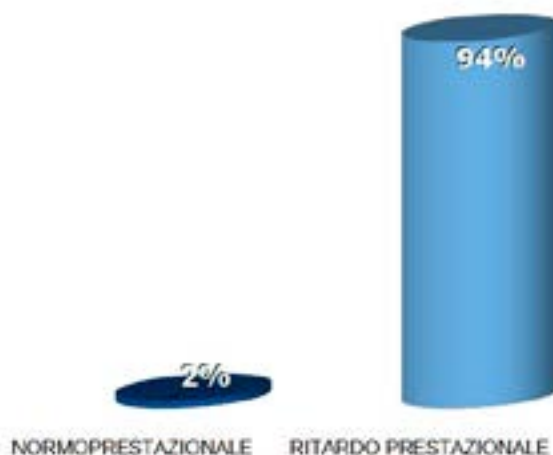
Grafico 1: percentuali suddivise del campione di pazienti analizzati nello studio in rapporto alla situazione cocleare



Si è proceduto a verificare se vi fosse un'associazione tra il ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio e la compromissione della funzionalità di un canale semicircolare. Dalle analisi ottenute è emersa la

correlazione tra lo sviluppo motorio e la funzionalità vestibolare. I pazienti con ipoacusia monolaterale o bilaterale presentano una probabilità statisticamente significativa più alta di manifestare un danno vestibolare.

Grafico 2: percentuali suddivise dello sviluppo prestazionale dei pazienti analizzati nello studio



È possibile dedurre che il riscontro di un ritardo nello sviluppo delle abilità motorie possa essere associato a un danno vestibolo-canalare. Tuttavia, non può essere escluso anche il coinvolgimento neurologico di un danno sistemico dovuto all'infezione da CMV.

Conclusioni

L'infezione congenita da CMV colpisce non solo le strutture cocleari, ma anche le strutture vestibolari ed inoltre l'alterazione cocleo-vestibolare può verificarsi sia nel caso in cui la via acustica sia nella norma, sia nel caso in cui la via acustica sia destrutturata per ipoacusia neurosensoriale mono- o bilaterale¹⁸⁻¹⁹ (Kokkola, 2023, 3141-3147- Shears 2022, 630-636).

Il presente studio, nonostante il numero limitato dei soggetti del campione, ha confermato il coinvolgimento del sistema vestibolare nelle situazioni cliniche dove è compromessa la funzione uditiva, e nelle situazioni in cui vi siano dei ritardi nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo neuropsicomotorio.

Nella comune pratica clinica i ritardi nello sviluppo neuropsicomotorio sono generalmente attribuiti ad un danno neurologico, ma l'analisi dei dati riscontrati evidenzia una correlazione con un'alterazione del sistema vestibolare. Pertanto questo permette l'avvio ad una precoce riabilitazione mirata al

compenso della funzionalità vestibolare per favorire un armonico sviluppo prestazionale.

Come obiettivo futuro è in previsione la presa in considerazione delle variabili relative alla tempistica di avvio dell'assunzione della terapia antivirale e della sua durata, allo scopo di verificare se possa evidenziarsi una riduzione del deficit vestibolare, come spesso accade con i valori della PTA.

Con l'implementazione del campione sarebbe possibile verificare se le asimmetrie del guadagno del VOR fra i vari canali possano essere un fattore predittivo della progressività della soglia uditiva omolaterale al lato del canale semicircolare.

Un ambizioso obiettivo è quello dell'inserimento nel nostro protocollo valutativo cocleo-vestibolare lo studio della valutazione maculare con i Vemp's che permetterebbe di definire in modo completo le strutture funzionali vestibolari.

Condizione Etica

I genitori hanno fornito il consenso informato scritto. Lo studio è stato condotto in conformità con gli standard etici della Dichiarazione di Helsinki.

Conflitto di interesse

Nessun conflitto di interesse da Dichiarare.

BIBLIOGRAFIA

- Albera R., Rossi G., 2013, Otorinolaringoiatria (III edizione). Torino: Edizioni Minerva Medica, pag.352
- Prosser S., Martini A., 2013, Argomenti di audiologia - Nuova edizione. Torino: Omega Edizioni, pag.622;
- Casani A.P., 2021 Vestibologia Clinica. Lucca: Eureka, pag.528;
- Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillieri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, Foulon I, Fourgeaud J, Gonce A, Jones CE, Klapper P, Krom A, Lazzarotto T, Lyall H, Paixao P, Papaevangelou V, Puchhammer E, Sourvinos G, Vallely P, Ville Y, Vossen, 2024 Apr 1 A.Lancet Reg Health Eur.; Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI).40:100892. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100892. eCollection 2024 May.
- Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, Boppana SB, Lazzarotto T, Gabrielli L, Simonazzi G, Pellett PE, Schmid DS, 2020 Mar 5. J Infect Dis.; 221(Suppl 1):S74-S85. Clinical Diagnostic Testing for Human Cytomegalovirus Infections. doi: 10.1093/infdis/jiz601.
- Nazia Kabani¹ and Shannon A Ross^{1,2} 2020 Mar 15 J Infect Dis.; 221(Suppl 1): S9-S14. Congenital Cytomegalovirus Infection doi: 10.1093/infdis/jiz446

- Pinninti S, Boppana S. Curr Opin, 2022 Oct 1 Infect Dis.;35(5):436-441. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. doi: 10.1097/QCO.0000000000000874. Epub 2022 Aug 19.
- Gabrielli L. et al (2013) "Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection", Acta Neuropathologica Communications, Vol 1, n°63, pag.9
- Armato E., Trifoglio E., Inventis, 2019. Il video-Head Impulse Test. Aspetti teorici e pratici (I edizione), pag.189;
- Zhou YP, Mei MJ, Wang XZ, Huang SN, Chen L, Zhang M, Li XY, Qin HB, Dong X, Cheng S, Wen L, Yang B, An XF, He AD, Zhang B, Zeng WB, Li XJ, Lu Y, Li HC, Li H, Zou WG, Redwood AJ, Rayner S, Cheng H, McVoy MA, Tang Q, Britt WJ, Zhou X, Jiang X, Luo MH, . 2022 Jan 11. JCI Insight;7(1):e152551. A congenital CMV infection model for follow-up studies of neurodevelopmental disorders, neuroimaging abnormalities, and treatment. doi: 10.1172/jci.insight.152551.
- Kelly A, Liu Z, Leonard S, Toner F, Adams M, Toner J. (2018) "Balance in children following cochlear implantation" Cochlear Implants International; 19(1):22-25
- Janky KL, Rodriguez AI. (2018) "Quantitative Vestibular Function Testing in the Pediatric Population" Seminars in Hearing, 39(3) pag.257-274;
- Wiener-Vacher SR, Wiener SI. (2017), "Video Head Impulse Tests with a Remote Camera System: Normative Values of Semicircular Canal Vestibulo-Ocular Reflex Gain in Infants and Children". Frontiers in Neurology, Vol 8, n°434., pag.14
- Coscia A., Sorrenti M., Leone A, Di Lisi D., Consolino P., Vergnano MG., Marengo G., Spada E., Peila C., Bertino E., Cresi F., (2020) "Congenital cytomegalovirus infection and audiological follow-up: electrophysiological auditory threshold before 3 months of age as a predictor of hearing outcome at 3 years of age" Journal of Perinatology; 40(8):1216-1221
- Sophie Bernard, Sylvette Wiener-Vacher, Thierry Van Den Abbeele, Natacha Teissier, MD. (2015) Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics
- Tsuprun V, Schleiss MR, Cureoglu S. Ann Clin Pathol. 2022;9(1):1158. Epub 2022 Aug 29. Diversity of the cochlear and vestibular pathologies in human temporal bones of newborns infected with cytomegalovirus.
- Lazar A, Löfkvist U, Verrecchia L, Karltorp E. Acta Paediatr, 2021 Jan;110(1):30-35. Identical twins affected by congenital cytomegalovirus infections showed different audio-vestibular profiles. doi: 10.1111/apa.15561. Epub 2020 Nov 5.
- Kokkola E, Niemensivu R, Lappalainen M, Palomäki M, Nieminen T, Boppana S, Saxèn H, Puhakka L., 2023 Jul; Eur Arch Otorhinolaryngol. 280(7):3141-3147. Long-term outcome of vestibular function and hearing in children with congenital cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. doi: 10.1007/s00405-022-07816-7. Epub 2023 Jan 16.
- Shears A, Yan G, Mortimer H, Cross E, Sapuan S, Kadambari S, Luck S, Heath PT, Walter S, Fidler KJ, Ed. 2022 May 11 Arch Dis Child Fetal Neonatal;107(6):630-6. Vestibular and balance dysfunction in children with congenital CMV: a systematic review. doi: 10.1136/archdischild-2021-323380.

SITOGRAFIA

- <https://www.inventis.it/it-it/prodotti/video-head-impulse-test-synapsys-vhit>
- https://www.interacoustics.com/images/files/manuals/it/d_0120575_d_2020_09_it_eclipse_instructions_for_use.pdf
- <https://www.interacoustics.com/balance-testing-equipment/eyeseeecam-vhit>
- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00434/full>
- <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/2051-5960-1-63>
- <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/CITOMEGALOVIRUSAprile2012.pdf>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1639870X16788854>
- <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1666817>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749241/>

<https://www.nature.com/articles/s41372-020-0655-8>

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14670100.2017.1379180?journalCode=ycii20>

<https://paolapozzolo.it/wilcoxon-mann-whitney-test/>

https://www.agnesevardanega.eu/wiki/r/test_statistici/shapiro-test

INDICE DELLE TABELLE E DEI GRAFICI

Tabella 1: caratteristiche popolazione in studio

Tabella 2: caratteristiche delle orecchie analizzate

Tabella 3: questionario anamnestico CMV

Tabella 4: campione completo soggetti normo/ipoacusici

Tabella 5: campione completo orecchie normoacusiche/ipoacusiche

Tabella 6: 1° campione ridotto soggetti normoacusici e ipoacusici

Tabella 7: 1° campione ridotto orecchie normoacusiche/ipoacusiche

Tabella 8: : 2° campione ridotto soggetti normoacusici e ipoacusici

Tabella 9: : 2° campione ridotto orecchie normoacusiche/ipoacusiche

Tabella da 10 a 18: sviluppo dell'analisi statistica

Grafico 1: percentuali suddivise del campione di pazienti analizzati nello studio

Grafico 2: percentuali suddivise dello sviluppo prestazionale dei pazienti analizzati nello studio

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1: Gabrielli L. et al (2013) "Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection", *Acta Neuropathologica Communications*, Vol 1, n°63, pag.9

Figura 2: Gabrielli L. et al (2013) "Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection", *Acta Neuropathologica Communications*, Vol 1, n°63, pag.9

Figura 3: Gabrielli L. et al (2013) "Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection", *Acta Neuropathologica Communications*, Vol 1, n°63, pag.9

Figura 4: VHIT patologico

Figura 5: VHIT patologico

Figura 6: VHIT nella norma