

Esito linguistico a lungo termine in bambini con infezione congenita da citomegalovirus. Breve revisione della letteratura e presentazione del Registro Nazionale per l'ipoacusia nei bambini in Svezia.

Micol Busi

Department of Audiology, Orebro University Hospital, Interdisciplinary Research in Clinical Audiology—IRCA, Orebro University, 70116 Orebro, Sweden

Abstract.

L'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV) è una delle principali cause di anomalie congenite e perdita uditiva nei bambini, con conseguenze a lungo termine sullo sviluppo linguistico. I bambini affetti possono sperimentare ritardi nello sviluppo del linguaggio, un vocabolario limitato, difficoltà grammaticali e problemi nella pragmatica. Il Registro Nazionale di Qualità per la Cura Otorinolaringoiatrica (ORL) in Svezia offre una fonte preziosa di dati sui bambini con ipoacusia, fornendo informazioni demografiche, anamnesi cliniche, grado di perdita uditiva, utilizzo di apparecchi acustici o impianti cocleari e lo sviluppo linguistico. L'uso di questo registro permette di analizzare e confrontare i risultati linguistici tra bambini con e senza cCMV, identificando i fattori di rischio per ritardi linguistici e valutando l'efficacia degli interventi. Tuttavia, esistono delle sfide legate all'incompletezza dei dati, che potrebbero non rappresentare l'intera popolazione affetta da cCMV. Nonostante queste limitazioni, il registro ORL rimane uno strumento cruciale per comprendere le difficoltà linguistiche legate al cCMV e per sviluppare interventi mirati a migliorare gli esiti linguistici di questi bambini nel lungo termine.

Keywords: Infezione congenita da citomegalovirus (cCMV), Ipoacusia, Sviluppo linguistico, Registro Nazionale per l'ipoacusia, Interventi terapeutici, Fluena verbale, Impianti cocleari

Introduzione

L'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV) è la più comune infezione virale prenatale, responsabile di significative conseguenze neurologiche, tra cui la perdita dell'udito, ritardi cognitivi e motori, e disabilità intellettuali. Si stima che tra il 50% e il 90% della popolazione mondiale sia infettata dal CMV, con tassi di prevalenza più elevati nei Paesi a basso e medio reddito. L'infezione primaria durante la gravidanza avviene nell'1-4% delle donne sieronegative, e in questi casi il rischio di trasmissione verticale al feto può raggiungere il 30-40% (Kenneson, 2007). La riattivazione di infezioni latenti o la reinfezione con ceppi diversi, invece, avviene in circa l'1-2% delle gravidanze, con un rischio di trasmissione ridotto rispetto all'infezione primaria, stimato intorno al 1-2% (Dollard, 2007).

Sebbene i dati epidemiologici varino da paese a paese in Europa, le stime generalmente indicano che in conclusione:

circa l'**1% dei neonati** è infettato da cCMV, ma molti di questi casi sono asintomatici; di questi, tra il **10-15%** sviluppa complicazioni a lungo termine, come perdita dell'udito o disabilità neurologiche.

In Italia, la prevalenza del cCMV è stimata intorno all'0,5-1% dei nati vivi, con una percentuale significativa di bambini che sviluppano sordità neurosensoriale. In Francia, studi epidemiologici indicano una prevalenza simile, con circa 1 bambino su 150 nati che sviluppa infezioni congenite. Nei paesi del Nord Europa, come la Svezia e la Norvegia, la prevalenza del cCMV è leggermente inferiore, spesso stimata intorno allo 0,3-0,5% dei nati vivi.

Questi numeri riflettono una distribuzione piuttosto uniforme in Europa, con differenze legate a fattori socio-economici e pratiche sanitarie, ma questo è valido soprattutto per paesi in via di sviluppo nel resto del mondo (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC).

La prevalenza del cCMV negli USA è stimata sempre tra l'**0,5% e l'1%** dei nati vivi ma la quota dei bimbi che svilupperà complicazioni risulta leggermente più alta assestandosi intorno al **20%** dei bambini con cCMV (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Studi in alcuni paesi africani mostrano una prevalenza ancora più con tassi che raggiungono il **3-5%** dei nati vivi. In Giappone e Cina, la prevalenza di cCMV è simile a quella europea, con circa l'**1%** dei neonati infettati. Studi in Brasile hanno rilevato una prevalenza leggermente più alta, intorno all'**1,5-2%**, con maggiori tassi di complicazioni a lungo termine.

L'epidemiologia dell'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV) è rimasta un campo di interesse medico per molti decenni, ma sono emerse alcune modifiche nei dati epidemiologici con l'avanzare delle tecniche di screening e delle politiche di salute pubblica.

Negli anni '90 e nei primi anni 2000, la prevalenza globale del cCMV variava da 0,2% a 2% delle nascite (Pass et al. 1991). Uno studio del 1999 indicava che la maggior parte delle infezioni da cCMV erano asintomatiche alla nascita, ma circa il 10-15% dei neonati sviluppava sequele neurologiche e sensoriali, come la perdita dell'udito (Fowler et al. 1999). Dati più recenti (2000-2010), con il miglioramento delle tecniche di screening universale, come il test del DNA del CMV su campioni di sangue o saliva, hanno rivelato che circa 0,5% - 1% di tutti i neonati nei paesi sviluppati nasce con un'infezione da CMV. Tuttavia, il rischio di sequele a lungo termine rimane circa lo stesso, con circa il 10% dei neonati asintomatici che sviluppano perdita dell'udito o disabilità neurologiche più tardi nella vita (Dollard, 2007).

Negli ultimi anni (dal 2010 in poi), con l'aumento della consapevolezza e delle politiche di screening neonatale universale (implementate in alcuni paesi), il rilevamento precoce delle infezioni congenite è migliorato significativamente. I dati epidemiologici attuali indicano come detto una prevalenza di circa 0,7%

nei paesi industrializzati e fino al 2% nei paesi in via di sviluppo. Tuttavia, c'è ancora una preoccupazione per i casi di perdita uditiva a insorgenza ritardata, che possono non essere individuati fino a diversi mesi o anni dopo la nascita.

In sintesi, l'epidemiologia del cCMV è cambiata nel corso degli anni, principalmente grazie al miglioramento delle tecniche di screening, con una maggiore capacità di rilevare infezioni asintomatiche e una comprensione più chiara delle complicanze a lungo termine. Tuttavia, la prevalenza dell'infezione nei neonati non sembra essere cambiata in modo sostanziale, mentre la gestione clinica e la consapevolezza delle complicazioni sono migliorate.

Sebbene la madre possa essere asintomatica o presentare sintomi lievi come febbre e stanchezza simili a una mononucleosi, il vero pericolo risiede nel rischio di trasmissione al feto. In rari casi, possono verificarsi complicazioni più gravi come epatiti o polmoniti (Kenneson, 2007). Quindi è bene concentrarsi sulla diagnosi precoce neonatale soprattutto in caso di ipoacusia e sintomi compatibili con l'infezione da citomegalovirus. Tuttavia, a volte il decorso subdolo e le difficoltà ad effettuare alcuni esami sul neonato, spingono all'identificazione delle gravidanze a rischio per uno stretto monitoraggio del nascituro. Anche in questo caso, tuttavia, si corre il rischio di mancare la diagnosi a causa delle reinfezioni o anche delle infezioni dirette post-natali, rare ma possibili. Lo screening neonatale è raccomandato per i bambini con ipoacusia o altri segni clinici compatibili con un'infezione congenita (Manicklal, 2013).

Oggi sappiamo esistere una correlazione significativa tra il momento dell'infezione della madre da CMV durante la gravidanza e i danni subiti dal feto, ma il rischio di trasmissione mostra invece una correlazione inversa, raggiungendo il massimo della probabilità proprio alla nascita, attraverso il canale del parto, quando invece il rischio di danni maggiori è più basso.

Per riassumere, il rischio di trasmissione e la gravità dei danni dipendono dal trimestre in cui la madre contrae l'infezione secondo quanto segue (Kenneson, 2007) (Tab.1):

- **primo trimestre:** l'infezione primaria da CMV durante il primo trimestre è asso-

ciata al più alto rischio di danni gravi al feto. Il virus, in questa fase critica dello sviluppo fetale, può interferire con la formazione di organi e tessuti, provocando malformazioni gravi, come microcefalia, calcificazioni intracraniche, e difetti dello sviluppo neurologico. Il rischio di trasmissione al feto in questa fase è relativamente basso (circa il 30-40%), ma se il virus viene trasmesso, i danni tendono a essere più severi (Kenneson, 2007).

- **secondo trimestre:** l'infezione durante il secondo trimestre ha un tasso di trasmissione leggermente più alto, ma il rischio di gravi malformazioni è generalmente inferiore rispetto al primo trimestre. Tuttavia, in questa fase, il CMV può ancora causare ritardi nello sviluppo neurologico, ipoacusia neurosensoriale e anomalie minori a livello cerebrale. Alcuni neonati infettati possono nascere asintomatici, ma sviluppare problemi neurologici o di udito nei primi anni di vita (Dollard, 2007).
- **terzo trimestre:** l'infezione nel terzo trimestre è associata al tasso di trasmissione più alto (fino al 70%), ma generalmente comporta danni meno gravi al feto. I neonati infettati durante questa fase tendono a essere asintomatici alla nascita, anche se c'è ancora il rischio di ipoacusia o altri problemi che si manifestano più avanti nello sviluppo. I danni neurologici gravi sono meno frequenti rispetto a infezioni contratte nei primi due trimestri (Goderis, 2014).

Questa correlazione è importante per identificare i momenti critici durante la gravidanza in cui un'infezione da CMV può avere le conseguenze più gravi, e sottolinea la necessità di monitorare attentamente le donne in gravidanza. Ma nonostante i progressi nelle conoscenze sul CMV congenito, la gestione dell'infezione durante la gravidanza rimane complessa a causa dell'incapacità di prevedere con precisione l'entità dei danni che il feto potrà subire. Attualmente, non esiste una terapia definitiva e condivisa per prevenire o trattare efficacemente l'infezione fetale da CMV, e gli approcci diagnostici e terapeutici

variano tra i diversi sistemi sanitari (Boppana, 2013).

Diagnosi Sierologica Materna e Diagnosi Fetale. La diagnosi materna di infezione da CMV viene generalmente effettuata attraverso test sierologici, che possono stabilire se una donna ha contratto un'infezione primaria o ha riattivato un'infezione latente (Boppana, 2013). In caso di infezione materna, la diagnosi fetale si basa principalmente sull'amniocentesi, che permette di rilevare la presenza del virus nel liquido amniotico e di stabilire se il virus è stato trasmesso al feto (Fowler, 2006). Tuttavia, il rilevamento dell'infezione non consente di prevedere con precisione quali danni il feto subirà. Anche in presenza di test diagnostici che confermano la trasmissione verticale del CMV, è difficile stabilire l'entità dei danni in modo definitivo prima della nascita (Manicklal, 2013). Le indagini strumentali, come le ecografie, possono rilevare anomalie strutturali come la microcefalia o le calcificazioni intracraniche, ma correlare queste anomalie con l'esito funzionale a lungo termine rimane una sfida. Infatti, alcuni neonati che mostrano anomalie ecografiche possono nascere con sintomi minimi o asintomatici, mentre altri con ecografie normali possono sviluppare complicazioni più avanti (Goderis, 2014).

Differenze nei Sistemi Sanitari e Approcci Clinici. Di fronte all'incertezza diagnostica prenatale, gli approcci possono differire tra i vari sistemi sanitari. Alcuni preferiscono concentrarsi sul supporto neonatale e sulla valutazione postnatale per identificare precocemente eventuali sintomi o ritardi nello sviluppo (Manicklal, 2013). Questo approccio permette una gestione più personalizzata del bambino, minimizzando lo stress per la madre durante la gravidanza, in quanto le diagnosi prenatali di CMV possono provocare ansia eccessiva senza garantire una correlazione diretta tra le anomalie rilevate e le disabilità funzionali (Lipitz, 2011). Un sistema ottimale di gestione del CMV congenito dovrebbe bilanciare accuratamente la gestione della gravidanza con una valutazione postnatale attenta e continua. La diagnosi precoce durante la gravidanza può fornire informazioni utili, ma senza una chiara possibilità di intervento, si rischia di aumentare inutilmente lo stress materno. In questo contesto, la valuta-

zione postnatale, compresa una rigorosa sorveglianza dei sintomi neurologici e sensoriali, risulta essenziale per un intervento tempestivo (Dollard, 2007).

Un aspetto cruciale da ricordare nella gestione dei bambini che hanno contratto il Citomegalovirus (CMV) è che la valutazione clinica non può essere ridotta a una diagnosi immediata e definitiva, come avviene per le mutazioni genetiche. Nel caso delle mutazioni, o ci sono o non ci sono, e la loro presenza non cambia nel tempo. Tuttavia, il CMV congenito presenta una sfida diversa: le manifestazioni cliniche dell'infezione possono emergere gradualmente, e talvolta anche fino ai 6 anni di età (Manicklal, 2013).

Questa è una delle vere sfide sanitarie nella gestione del CMV congenito: la necessità di una diagnosi tempestiva e certa, seguita da un monitoraggio adeguato e prolungato. La diagnosi di infezione può essere confermata in modo relativamente semplice attraverso l'analisi delle urine o del sangue del neonato, rilevando la presenza del virus (Boppana, 2013). Tuttavia, prevedere quando e se il bambino svilupperà sintomi, come la perdita dell'udito o problemi neurologici, è molto più complesso.

Il monitoraggio di un bambino con cCMV richiede un approccio multidisciplinare e a lungo termine. Le manifestazioni tardive, come la ipoacusia neurosensoriale o i ritardi cognitivi, possono emergere anni dopo la nascita, rendendo essenziale una sorveglianza continua fino all'età scolare (Goderis, 2014). Definire cosa costituisca un monitoraggio adeguato è una sfida, poiché i protocolli possono variare tra i diversi sistemi sanitari. Tuttavia, la maggior parte degli esperti concorda sull'importanza di controlli audiologici periodici e valutazioni neurologiche per rilevare eventuali segni di deterioramento sensoriale o ritardi nello sviluppo (Fowler, 2006).

In sintesi, mentre è più semplice stabilire una diagnosi certa di infezione da CMV attraverso esami di laboratorio, è molto più difficile concordare su cosa costituisca un monitoraggio ideale, poiché questo deve essere personalizzato e adattato all'evoluzione clinica del bambino nel tempo.

Tab. 1 – Rischio trasmissione CMV e rischio di sviluppare segni clinici patologici durante la gravidanza.

Primo trimestre: Rischio di trasmissione moderato, danni gravi.
Secondo trimestre: Rischio di trasmissione più alto, danni moderati.
Terzo trimestre: Alto tasso di trasmissione, danni lievi o assenti.

Attualmente, non esiste una cura definitiva per l'infezione congenita da citomegalovirus (cCMV), ma esistono alcuni trattamenti che possono migliorare gli esiti nei neonati sintomatici. Gli antivirali, come il **ganciclovir** e il suo derivato orale, **valganciclovir**, sono i trattamenti più comunemente utilizzati. Questi farmaci sono stati studiati per ridurre il rischio di perdita dell'udito e migliorare gli esiti neurologici nei neonati affetti da cCMV sintomatico. La terapia antivirale è generalmente raccomandata per i neonati con sintomi gravi alla nascita, inclusi quelli con malformazioni neurologiche o perdita dell'udito (Boppana, 2013).

Gli studi suggeriscono che un trattamento precoce con valganciclovir, somministrato nei primi giorni o settimane di vita, può ridurre significativamente il deterioramento dell'udito e migliorare le funzioni cognitive nei bambini affetti (Kimberlin, 2015). Tuttavia, la terapia antivirale è associata a effetti collaterali, come la neutropenia, che richiede un monitoraggio regolare durante il trattamento (Boppana, 2013).

In aggiunta alla terapia antivirale, è stato studiato anche l'uso di **immunoglobuline specifiche anti-CMV** per le donne in gravidanza. Questo approccio, basato sulla somministrazione di anticorpi, mira a ridurre il rischio di trasmissione del virus al feto. Sebbene alcuni studi abbiano suggerito un potenziale beneficio nel ridurre la trasmissione verticale del CMV, i risultati sono ancora inconcludenti e sono necessarie ulteriori ricerche (Nigro, 2013).

Infine, sono in corso ricerche per sviluppare **vaccini** contro il CMV, con l'obiettivo di prevenire l'infezione primaria nelle donne in età

fertile e ridurre l'incidenza dell'infezione congenita (Nigro, 2013).

Non potendo per ovvie ragioni coprire tutti gli aspetti relativi alla diagnosi, gestione e follow-up dell'infezione congenita da citomegalovirus, questo lavoro si propone di esaminare brevemente la letteratura esistente sugli esiti linguistici a lungo termine nei bambini e negli adulti con cCMV, con particolare attenzione all'impatto sulla fluenza verbale e alle implicazioni per la diagnosi precoce e l'intervento.

Materiali e Metodi

Breve revisione della letteratura scientifica sul cCMV e sugli esiti linguistici a lungo termine. Valutazione di gruppi specifici tra cui bambini e adulti affetti da cCMV, con particolare attenzione all'impatto sulla fluenza verbale e alle implicazioni per la diagnosi precoce e l'intervento. Breve presentazione del registro ORL svedese, con attenzione ai possibili sviluppi futuri, collaborazioni e linee di ricerca nazionale ed internazionale.

Risultati

Sviluppo Linguistico e cCMV. Il linguaggio è un complesso sistema di comunicazione che coinvolge molteplici domini, tra cui la fonologia, la semantica, la sintassi e la pragmatica. La cCMV può interferire con questo processo in vari modi, a seconda della gravità dell'infezione e della presenza di altri fattori di rischio. Studi hanno dimostrato che i bambini con cCMV, in particolare quelli con infezione sintomatica alla nascita, possono presentare ritardi nello sviluppo linguistico, anche in assenza di perdita dell'udito. Questi ritardi possono riguardare diversi aspetti del linguaggio, tra cui la produzione e la comprensione di parole e frasi, la capacità di narrazione, la competenza pragmatica e la fluenza verbale. Lo studio di Karltorp et al. (2014) ha inoltre evidenziato che i bambini con cCMV possono presentare disabilità dello sviluppo neurologico, tra cui problemi di equilibrio, che potrebbero influenzare indirettamente lo sviluppo linguistico e la fluenza verbale. L'importanza di un follow-up a lungo termine è stata evidenziata anche nel contesto svedese, dove il registro

nazionale per la qualità dell'assistenza otorinolaringoiatrica ("Nationellt kvalitetsregister för öron-, näs- och halssjukvård") monitora lo sviluppo dei bambini con problemi di udito, compresi quelli con cCMV.

Fluenza Verbale nei Bambini con cCMV.

La fluenza verbale, ovvero la capacità di produrre un discorso spontaneo, fluido e coerente, è una componente critica della comunicazione. Nei bambini con cCMV sintomatico, la fluenza verbale può essere compromessa, manifestandosi con un numero ridotto di parole pronunciate, difficoltà nel recupero lessicale, pause prolungate, esitazioni e frequenti riformulazioni del discorso. Queste manifestazioni suggeriscono un coinvolgimento delle aree cerebrali responsabili del linguaggio, danneggiate dall'infezione virale. Sebbene i deficit linguistici nei bambini con cCMV possano assomigliare a quelli osservati in altri disturbi dell'udito o dello sviluppo neurologico, è importante notare che il cCMV può avere un impatto diretto su specifiche strutture cerebrali, portando a un quadro clinico unico.

Fluenza Verbale negli Adulti con cCMV.

Anche se la maggior parte degli studi si concentra sui bambini, esistono evidenze che dimostrano come alcuni adulti che hanno superato un'infezione congenita da CMV sintomatica continuino a presentare difficoltà linguistiche, inclusa la fluenza verbale compromessa. Lo studio di Falkenius Schmidt et al. (2024) ha esaminato la fluenza verbale in adulti con cCMV, rilevando un deficit lieve ma significativo nel recupero delle parole, suggerendo effetti a lungo termine dell'infezione anche in assenza di disabilità evidenti nell'infanzia.

Questi adulti possono manifestare problemi persistenti nella fluenza verbale, derivanti da danni cerebrali permanenti acquisiti durante il periodo prenatale. Studi neuropsicologici hanno evidenziato che i deficit di fluenza verbale negli adulti con cCMV possono essere associati a danni alle strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione del linguaggio e nella memoria di lavoro.

Fattori di Rischio e Meccanismi. Diversi fattori possono influenzare l'esito linguistico e la fluenza verbale nei bambini e negli adulti con cCMV. La gravità dell'infezione alla nascita è un predittore importante. Altri fattori di rischio includono la presenza di microcefalia,

lesioni cerebrali e ritardo dello sviluppo neurologico.

I meccanismi alla base dei deficit linguistici e della compromissione della fluenza verbale nella cCMV non sono completamente compresi. Tuttavia, si ritiene che l'infezione possa influenzare lo sviluppo cerebrale, in particolare le aree coinvolte nell'elaborazione uditiva e linguistica. Inoltre, la cCMV può causare infiammazione cronica e danno neuronale, che possono interferire con la plasticità cerebrale e la capacità di apprendimento.

Linee Guida Norvegesi per la Gestione del cCMV. Le linee guida norvegesi raccomandano che i bambini con infezione congenita da CMV e udito normale al momento dello screening neonatale siano sottoposti a test dell'udito annuali fino ai tre anni di età. Questo è fondamentale per rilevare tempestivamente qualsiasi perdita dell'udito che possa manifestarsi successivamente (Helsedirektoratet, 2017). Inoltre, è raccomandato che tutti i neonati che non superano lo screening uditivo siano testati per l'infezione da cCMV entro le prime tre settimane di vita, poiché un intervento precoce può migliorare gli esiti uditivi e neurocognitivi (Helsedirektoratet, 2017). Queste raccomandazioni mirano a migliorare la diagnosi precoce e l'intervento per prevenire le sequele a lungo termine del cCMV.

Implicazioni per la Diagnosi e l'Intervento. La diagnosi precoce della cCMV è fondamentale per identificare i bambini a rischio di ritardi linguistici e fornire un intervento tempestivo. Una volta identificata l'infezione, è importante monitorare attentamente lo sviluppo linguistico e la fluenza verbale del bambino e fornire un supporto adeguato.

L'intervento precoce per i bambini con cCMV e deficit linguistici può includere terapia logopedica, terapia occupazionale e supporto educativo. L'obiettivo dell'intervento è promuovere lo sviluppo linguistico ottimale, migliorare la comunicazione e facilitare l'apprendimento. Negli adulti, gli interventi possono includere terapie mirate al miglioramento della fluenza verbale e strategie compensative per affrontare le difficoltà comunicative.

Implicazioni per la Ricerca Futura e l'Utilizzo dei Registri. La ricerca sugli esiti linguistici a lungo termine nei pazienti con cCMV, inclusi quelli che hanno ricevuto impianti co-

cleari o protesi acustiche, è fondamentale per ottimizzare gli interventi terapeutici e migliorare la qualità della vita di questi individui.

Discussione

L'utilizzo di registri nazionali, come il *Nationellt kvalitetsregister för öron-, näs- och hals-sjukvård* svedese, offre un'opportunità unica per condurre studi longitudinali o trasversali su larga scala e valutare l'efficacia degli interventi nel tempo.

Confronto tra pazienti impiantati e protesizzati. I dati del registro svedese, combinati con studi come quello di Falkenius Schmidt et al. (2024), potrebbero essere utilizzati per confrontare gli esiti linguistici a lungo termine nei pazienti con cCMV che hanno ricevuto impianti cocleari rispetto a quelli che utilizzano protesi acustiche. Questo permetterebbe di valutare l'impatto del tipo di intervento sulla fluenza verbale e altre abilità linguistiche.

Fattori predittivi degli esiti linguistici. L'analisi dei dati del registro potrebbe aiutare a identificare i fattori predittivi degli esiti linguistici a lungo termine nei pazienti con cCMV, come la gravità dell'infezione alla nascita, l'età all'impianto cocleare o all'adattamento protesico, e la presenza di altre disabilità dello sviluppo neurologico.

Efficacia degli interventi terapeutici. I dati del registro potrebbero essere utilizzati per valutare l'efficacia a lungo termine degli interventi terapeutici, come la logopedia e la terapia occupazionale, sulla fluenza verbale e altre abilità linguistiche nei pazienti con cCMV.

Qualità della vita. Studi futuri potrebbero esplorare la relazione tra fluenza verbale, altre abilità linguistiche e la qualità della vita nei pazienti con cCMV, utilizzando dati sia clinici che provenienti da questionari sulla qualità della vita.

Importanza della Collaborazione Internazionale. La collaborazione internazionale tra ricercatori e clinici è essenziale per sfruttare appieno il potenziale dei registri nazionali e degli studi longitudinali. La condivisione dei dati e delle metodologie di ricerca può accelerare la scoperta di nuovi trattamenti e strategie di intervento per migliorare gli esiti linguistici e la qualità della vita nei pazienti con cCMV.

Conclusioni

La cCMV può avere un impatto significativo sullo sviluppo linguistico a lungo termine, inclusa la fluenza verbale, sia nei bambini che negli adulti. La diagnosi precoce e l'intervento tempestivo sono cruciali per migliorare gli esiti linguistici e comunicativi in questi pazienti. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi alla base dei deficit linguistici nella cCMV e sviluppare interventi più mirati ed efficaci. Un approccio multidisciplinare, che coinvolga pediatri, neurologi, logopedisti e psicologi, è essenziale per ottimizzare gli esiti linguistici e comunicativi nei pazienti affetti da cCMV. L'utilizzo

di registri nazionali e la collaborazione internazionale nella ricerca possono fornire dati preziosi per migliorare la comprensione e la gestione degli effetti a lungo termine della cCMV sullo sviluppo linguistico e sulla qualità della vita.

Dichiarazione di assenza di conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non sussistono conflitti di interesse di natura finanziaria o personale che possano aver influenzato il lavoro riportato in questo manoscritto.

Bibliografia

- Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, et al. Congenital cytomegalovirus infection: clinical manifestations and diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 4).
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(5):355-63.
- Falkenius Schmidt K, Nyström A, Karltorp E, Magnusson M, Löfkvist U. Long-term linguistic outcome in adults with congenital cytomegalovirus infection. *Infectious Diseases*. 2024;56(1):32-41.
- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. "Newborn hearing screening: will children with hearing loss due to congenital cytomegalovirus infection be missed?" *Journal of Pediatrics*. 1999;135(1):60-64.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol*. 2006;35(2):226-31.
- Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, et al. Newborn hearing screening and congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1411-1412.
- Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(4):972-82.
- Helsedirektoratet. Barn med kjent medfødt cytomegalovirus-infeksjon og normal hørsel ved nyfødtscreening bør følges med hørselstester. Hørsel hos små barn 0-3 år. 2017.
- Helsedirektoratet. Barn som ikke passerer nyfødtscreening av hørselen bør ta prøve for cytomegalovirus-infeksjon. Screening av hørsel hos nyfødte. 2017.
- Karltorp E, Löfkvist U, Lewensohn-Fuchs I, et al. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr*. 2014;103(11):1165-1173.
- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76.
- Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43.
- Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, et al. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014;22:44-8.
- Lanzieri TM, Dollard SC, Smith SD, et al. Cognitive and language outcomes in young children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2006;149(3):357-362.
- Lipitz S, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2020;145(3).

- Lipitz S, Yinon Y, Malinge G, et al. Risk factors for transmission and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection: study of 37 cases. *Prenat Diagn.* 2011;31(5):426-31.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The 'silent' global burden of congenital cytomegalovirus. *Lancet Glob Health.* 2013;1(6).
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2013;370(14):1316-1323.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB. "Clinical importance of cytomegalovirus infection: an overview." *Excerpta Medica International Congress Series, Progress in Cytomegalovirus Research.* 1991.
- Pineda D, et al. Neurodevelopmental Delay at 2 Years of Age in Symptomatic and Asymptomatic Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):661-668.
- Ross SA, et al. Language outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection at three years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;104:58-62.