

Cytomegalovirus congenital infection – Cause of neurosensorial hearing loss

Infecția congenitală cu citomegalovirus – Cauză de surditate neurosenzorială

**Dana-Teodora Anton-Păduraru¹, Ana Simona Drochioi¹, Delia Bizim²,
Angelica-Cristina Marin², Oana Teslariu¹**

¹Clinica III Pediatrie, „Universitatea de Medicină și Farmacie Gr. T. Popa” Iași, România

²Spitalul de urgență pentru copii „Sf. Maria” Iași, România

ABSTRACT

Cytomegalovirus infection is a major public health problem, because annually there are born increasingly more children with this infection. Numerous studies have shown that cytomegalovirus infection is an important cause of hearing loss. Cytomegalovirus infection specific symptoms present at birth are a strong predictor for hearing loss, even in populations with low maternal seroprevalence rate. The severity of deafness due to cytomegalovirus infection is variable. Pathophysiology of deafness caused by cytomegalovirus infection is not well known, the mechanisms possible involved being impaired endolymphatic structures, cytopathic effect of the virus and the host response to the inner ear structures. The relationship between viral load and increased likelihood of deafness in infants supports the role of antiviral therapy in decreasing the incidence and the severity of deafness caused by cytomegalovirus. We consider that monitoring children with congenital cytomegalovirus infection should include also hearing monitoring.

Keywords: infection, cytomegalovirus, deafness, child

REZUMAT

Infecția cu citomegalovirus este o problemă majoră de sănătate publică deoarece anual se nasc din ce în ce mai mulți copii cu această infecție. Numeroase studii au demonstrat că infecția cu citomegalovirus este o cauză importantă de pierdere a auzului. Prezența la naștere a simptomelor specifice infecției cu citomegalovirus este un predictor puternic pentru pierderea auzului, chiar și în populațiile cu rata seroprevalenței materne scăzută. Severitatea surdității datorate infecției cu citomegalovirus este variabilă. Fiziopatologia surdității determinate de infecția cu citomegalovirus nu este bine cunoscută, fiind posibil implicate afectarea structurilor endolimfatiche, efectul citopatic al virusului și răspunsul imun al gazdei asupra structurilor urechii interne. Relația dintre încărcătura virală crescută la sugar și probabilitatea surdității susține rolul terapiei antivirale în scăderea incidenței și severității surdității determinate de citomegalovirus. Considerăm că monitorizarea copiilor cu infecție congenitală cu citomegalovirus trebuie să includă și monitorizarea auzului.

Cuvinte cheie: infecție, citomegalovirus, surditate, copil

Infecția cu citomegalovirus (CMV) este o problemă majoră de sănătate publică deoarece anual se nasc din ce în ce mai mulți copii cu această infecție. În întreaga lume infecția congenitală cu CMV afectează 0,2-2,5% dintre nou-născuții

vii. În țările industrializate prevalența medie este între 0,64% și 0,70%, iar în țările în curs de dezvoltare 1-5%. Prevalența crește odată cu creșterea seroprevalenței materne care în medie este între 40-60% (1). Conform studiului lui

De Vries et al. efectuat în 27 de țări din Uniunea Europeană, anual se nasc aproximativ 37800 copii cu infecție congenitală cu CMV dintre care 6807 vor prezenta sechele permanente (2). Deoarece 90% dintre acești copii sunt asimptomatici la naștere, ei trebuie investigați pentru sechele audiologice și neurologice (3). În cazul formelor simptomatice, tabloul clinic se caracterizează prin: manifestări generale (prematuritate sau greutate mică la naștere, icter, peteșii), semne organice (microcefalie sau hidrocefalie, corioretinită, nistagmus, strabism, hepatită cu icter și hepatosplenomegalie persistente, purpură, convulsii, retard mintal, surditate), calcificări cerebrale (4).

Diagnosticul infecției congenitale cu CMV – membru al familiei Herpesviridae, este posibil dacă virusul este izolat în cursul primelor 3 săptămâni de viață sau dacă anticorpii-IgM sunt găsiți în ser la naștere sau la scurt timp după naștere. După acest interval infecția congenitală nu mai poate fi diferențiată de infecția dobândită care nu este asociată cu surditate neurosenzorială ce afectează cohlea. Standardul de aur în diagnosticul infecției congenitale cu CMV este reprezentat de izolarea virusului în urină sau salivă în primele 3 săptămâni de viață. Detectarea ADN-ului viral în cordonul ombilical sau în sângele sugarului prin tehnica PCR este metoda de identificare a copiilor cu surditate neurosenzorială cu debut tardiv (5).

Hipoacuzia neurosenzorială (hipoacuzie de percepție) este o boală frecventă, pierderea de auz putând afecta atât frecvențele joase, cât și cele înalte. 50% dintre cauzele hipoacuziei neurosenzoriale sunt de natură genetică, iar 50% de cauză dobândită. 70% dintre hipoacuziile neurosenzoriale genetice sunt non-sindromice, iar 30% sunt asociate unui sindrom genetic (6). Dintre cauzele genetice, mutațiile genei GJB2 au fost considerate o cauză importantă de surditate neurosenzorială. Totuși, rămâne neclar dacă infecția cu CMV poate induce mutații GJB2 pe cromozomul 13q11-q12 (6,7). Ogawa et al. ci-

tați de Furutate et al. (8) au raportat că infecția congenitală cu CMV și defectul genetic GJB2 au fost prezente la 15-30% dintre copiii cu surditate neurosenzorială bilaterală severă.

Prezența la naștere a simptomelor specifice infecției cu CMV este un predictor puternic pentru pierderea auzului, chiar și în populațiile cu rata seroprevalenței materne scăzută.

Numeroase studii au demonstrat că infecția cu CMV este o cauză importantă de pierdere a auzului. Descrisă pentru prima dată în 1964, surditatea determinată de infecția congenitală cu citomegalovirus este astăzi cea mai frecventă cauză de surditate neurosenzorială la copii (1). Rata surdității neuro-senzoriale variază între 22-65% la copiii cu infecție simptomatică sau aparentă clinic și 6-23% la copiii cu infecție asimptomatică sau subclinică (8). De asemenea, surditatea apare cu o frecvență aproape similară la copiii născuți din mame care au avut infecție primară cu CMV în cursul sarcinii -11-15% (seroconversia IgG specifice apare în cursul sarcinii sau când anticorpii IgG cresc în proba recoltată la naștere față de proba recoltată înaintea sarcinii), cât și la copiii ai căror mame au avut infecție non-primară (Ac specifici IgG înaintea sarcinii, fără anticorpi IgM în primele 25 săptămâni de sarcină) cu sero-imunitate documentată înaintea sarcinii (7-10%) (9). Studiul lui De Vries et al. menționează că 1 din 5 copii cu surditate neurosenzorială profundă bilaterală are drept cauză a surdității infecția congenitală cu CMV (2).

Severitatea surdității datorate infecției cu CMV este variabilă. Sechelele cauzate de infecția congenitală cu CMV sunt de 100 ori mai frecvente decât cele din homocistinurie (2).

Pierderea auzului poate fi uni- sau bilaterală cu pierderea unilaterală a frecvențelor înalte (4-8 kHz) sau cu pierdere bilaterală profundă (5,10). În aproximativ jumătate dintre cazurile cu infecție cu CMV surditatea este prezentă de la naștere. În alte cazuri (33-50%) debutul este tardiv în perioada de preșcolar sau în primii ani de școală. Scăderea auzului sub 20 dB apare în

5,3% dintre infecțiile congenitale, iar frecvența crește odată cu înaintarea în vârstă: 6,5% la 3 luni, 8,4% la 1 an și 15% la 6 ani (11).

Faptul că infecția congenitală cu CMV poate fi confirmată doar în perioada de nou-născut face dificilă estimarea proporției de surdități neurosenzoriale care pot fi atribuite acesteia.

Surditatea datorată infecției cu CMV este adesea progresivă și se poate dezvolta după perioada neonatală. Prin urmare, la copiii cunoscuți cu această infecție este necesar screening-ul periodic la auzului (la naștere, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 și 36 luni, apoi anual până la vârsta școlară) (9,10,12). În plus, părinții trebuie sfătuiți să urmărească copilul pentru a surprinde unele semne indirecte de modificare a auzului (de exemplu, creșterea volumului sonor al televizorului, nu aude lătratul câinelui, etc).

Fiziopatologia surdității determinate de infecția cu CMV nu este bine cunoscută, fiind posibil implicate afectarea structurilor endolimfatice, efectul citopatic al virusului și răspunsul imun al gazdei asupra structurilor urechii interne (1). Caracterul progresiv al surdității neurosenzoriale poate fi explicat prin prezența inflamației persistente mediată de virus sau prin celulele imune ale gazdei. Inflamația persistentă cât și creșterea interleukinelor și a TNF-alfa apar în cohlee după infecția urechii interne cu CMV. Infecția pe termen lung cu CMV determină fibroză cohleară care ulterior se poate transforma în osificare (13). Surditatea indusă de CMV se crede că poate fi cauzată de labirintita indusă de virus. Histologia urechii medii evidențiază distrugerea structurilor sistemului endolimfatic vestibular și a organelor vestibulare (utricula și sacula) și colapsul membranei saculare. Distrucția este limitată la structurile endolimfatice cu afectare minoră a cohleei (11).

Încărcătura virală pare să fie corelată cu riscul de surditate neurosenzorială. Nivelele crescute și excreția urinară timp îndelungat a virusului atât la copiii simptomatici, cât și la asimptomatici sunt asociate cu pierderea auzului. Sugarii

cu mai puțin de 5000 PFU/ml în urină sau sub 10000 copii genomice/ml în sângele periferic prezintă risc mai scăzut de a dezvolta surditate. Totuși, copiii cu surditate neurosenzorială continuă să excrete virusul în urină peste 4 ani sugerând că riscul de surditate este legat de replicarea virală activă (11).

Afectarea auzului are impact asupra dezvoltării cognitive și sociale a copilului și familiei lui, precum și asupra vorbirii și dezvoltării limbajului. Adesea vorbirea este întârziată (1,6). Riscul infecției simptomatice pentru sechele permanente este mai mare la sugarii proveniți din mame cu infecție primară, dar dizabilități au fost observate și la cei proveniți din mame cu infecție non-primară. La sugarii cu infecție congenitală cu citomegalovirus asimptomatică virulența crescută în prima lună de viață este asociată cu surditate neurosenzorială. Problemele de echilibru care implică și nervul acustic trebuie luate în considerare la copiii cu surditate neurosenzorială (14).

Prognosticul bolnavilor cu infecție simptomatică cu CMV este mai sever în ce privește dezvoltarea neurologică și cognitivă comparativ cu al bolnavilor asimptomatici (6).

Relația dintre încărcătura virală crescută la sugar și probabilitatea surdității susține rolul terapiei antivirale în scăderea incidenței și severității surdității determinate de citomegalovirus. Administrarea Ganciclovirului pe cale intravenoasă timp de 6 săptămâni reduce semnificativ deteriorarea auzului, având efect adițional asupra dezvoltării neurologice. Valganciclovirul pe cale orală este astăzi alternativa Ganciclovirului administrat anterior intravenos. Valganciclovirul are efecte adverse (neutropenie), astfel încât decizia inițierii tratamentului antiviral este dificilă (2,6). Inițierea tratamentului post-natal anti-viral la copiii asimptomatici nu este o decizie ușoară dacă avem în vedere că o mare parte dintre ei nu vor dezvolta sechele, dar ar putea prezenta efecte adverse datorate medicamentelor anti-virale.

Implantul cohlear este eficient în surditatea severă la copii cu infecție congenitală cu CMV,

dar evoluția implantului depinde de tipul manifestărilor psiho-neurologice asociate. Corecția auzului prin implant cohlear este mai eficientă dacă se efectuează până la vârsta de 6 luni, corecția la această vârstă fiind asociată cu dezvoltarea abilităților lingvistice și comunicative similare cu ale copiilor sănătoși și având impact inclusiv asupra calității vieții acestor copii (2).

CONCLUZII

Infecția congenitală cu CMV joacă un rol major ca și cauză a surdității neurosenzoriale unilaterale sau bilaterale.

Monitorizarea copiilor cu infecție congenitală cu CMV trebuie să includă și monitorizarea auzului.

Având în vedere beneficiul prevenirii deteriorării auzului la nou-născuții simptomatici prin tratament anti-viral și al identificării precoce a surdității cu debut tardiv prin follow-up audiologic al sugarilor cu infecție congenitală, considerăm că infecția cu CMV îndeplinește criteriile lui Wilson și Jungner și ar trebui inclusă în programul de screening neonatal.

Tratamentul anti-viral care poate ameliora auzul poate crește beneficiile screening-ului universal pentru infecție congenitală cu CMV.

BIBLIOGRAFIE

- Goderis Julie, De Leenheer Els, Smets K., Van Hoecke Helen, Keymeulen Annelies, Dhooge Ingeborg.** Hearing Loss and Congenital CMV Infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134(5):972-982.
- De Vries Jutte, Vossen Ann, Kroes Aloys, Van der Zeijst B.** Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol* 2011. DOI:10.1002/rmv.
- Williamson W.D., Demmler G.J., Percy A.K., Catlin F.I.** Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992; 90(6):862-866.
- Geormăneanu M.** Patologie indusă prenatal. Editura Medicală 1978;351-356.
- Ross Danielle, Fowler Karen.** Cytomegalovirus: a major cause of hearing loss in children. *The ASHA Leader* 2008;13:14-17.
- Iwasaki S., Usami S.** Hearing loss in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. <http://dx.doi.org/10.5772/56160>.
- Li Lu-Quan, Tan Jun-Jie, Zhou Y., Yu Jia-Lin.** Does congenital cytomegalovirus infection lead to hearing loss by inducing mutation of the GJB2 gene? *Pediatric Research* 2013;74(2):121-126.
- Furutate Sakiko, Iwasaki S., Nishio S., Moteki Hideaki, Usami S.** Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. *Acta Oto-Laryngologica* 2011;131: 976-982.
- Yamamoto Aparecida, Mussi-Pinhata Marisa Marcia, De Lima Isaac Myriam, Amaral Fabiana, Carvalho Cristina, Aragon Davi et al.** Congenital Cytomegalovirus Infection as a Cause of Sensorineural Hearing Loss in Highly Immune Population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1043-1046.
- Smiechura Malgorzata, Struzicka Malgorzata, Konopka W.** Congenital and acquired cytomegalovirus infection and hearing evaluation in children. *Otolaryngologia Polska* 2014;68:303-307.
- Cheeran M., Lokensgard J., Schleiss M.** Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clin Microbiol Rev* 2009;1:99-126.
- Fowler Karen.** Congenital Cytomegalovirus Infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 4):S182-184.
- Yongyuan Tian, Xinguo Liu, Hongjian Liu, Jinyan Xing.** Pathological changes of cochlear in deaf mice at different time after mouse cytomegalovirus infection. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7192-7197.
- Peckham C.S., Stark O., Dudgeon J.A., Martin J.A.M., Hawkins G.** Congenital cytomegalovirus infection: a cause of sensorineural hearing loss. *Archives of Disease in Childhood* 1987;62:1233-1237.