

Primaire Cytomegalovirus-infectie in de postnatale periode

K.A.Bergman, C.A.Benne, R.A.Doedens en A.F.Bos

Bij een prematuur vaginaal geboren jongen na een zwangerschapsduur van 25 4/7 weken en een geboortegewicht van 875 g vond operatieve correctie plaats van oesofagusatresie met een distale tracheo-oesofageale fistel. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door naadlekkage, mediastinitis met sepsis, voorbijgaande diafragmahoogstand, een recidieffistel en naadstenose. Een persisterende ductus arteriosus werd operatief gesloten. Het verdere beloop werd gekenmerkt door een periventriculaire bloeding, recidiverende infecties, bronchopulmonale dysplasie en een retinopathie. Meerdere bloedtransfusies met gefiltreerd Cytomegalovirus(CMV)-vrij erythrocytenconcentraat waren noodzakelijk vanwege anemie ten gevolge van de prematuriteit en frequente bloedafnamen. Op de leeftijd van 3 maanden ontstond een cholestatische icterus die kon worden toegeschreven aan CMV-infectie opgelopen via de moedermelk. Patiënt herstelde spontaan. Op de leeftijd van 2 jaar was er een lichte psychomotorie ontwikkelingsachterstand. Reactivatie van CMV komt frequent voor bij CMV-seropositieve moeders tijdens de lactatie. Dit brengt een hoog risico op CMV-transmissie via de borstvoeding met zich mee, in het bijzonder bij extreem premature pasgeborenen. Bij deze kinderen kan een vroeg postnataal verworven CMV-infectie leiden tot ernstige ziekteverschijnselen.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:909-12

Cytomegalovirus (CMV) is de meest voorkomende verwekker van congenitale infecties die met aangeboren afwijkingen gepaard gaan. Congenitale CMV-infecties zijn verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en sterfte.¹⁻² Over postnataal verworven CMV-infecties is veel minder bekend. Doorgaans verlopen deze infecties asymptomatisch of geven ze lichte symptomen.

Bij premature neonaten kunnen CMV-infecties daarentegen soms een ernstig beloop hebben.³ De onderstaande ziektegeschiedenis illustreert dit.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een jongen, werd bij een zwangerschapsduur van 25 4/7 weken met een geboortegewicht van 875 g middels een vaginale partus geboren. Een idiopathisch respiratoir 'distress'-syndroom (IRDS) maakte intubatie, beademing en toediening van surfactant noodzakelijk. Op de tweede levensdag vond operatieve correctie plaats van oesofagusatresie met een distale tracheo-oesofageale fistel. Het postoperatieve beloop werd gecompliceerd door naadlekkage, mediastinitis met sepsis, voorbijgaande diafragmahoogstand, een recidieffistel en een naadstenose. Een persisterende

ductus arteriosus (Botalli) werd uiteindelijk operatief gesloten. Het verdere beloop werd gekenmerkt door een periventriculaire bloeding graad I (dat wil zeggen een kleine bloeding die beperkt blijft tot het subependymale gebied) beiderzijds, vastgesteld middels echo-encefalografie, recidiverende infecties, bronchopulmonale dysplasie en een retinopathie. Meerdere bloedtransfusies met gefiltreerd, CMV-vrij erythrocytenconcentraat waren noodzakelijk vanwege anemie ten gevolge van de prematuriteit en frequente bloedafnamen.

Vier dagen post partum werd gestart met opklimmende hoeveelheden enterale voeding over een transanastomotische sonde. Vanaf de 25e levensdag was het mogelijk patiëntje volledig enteraal te voeden met moedermelk. Op de leeftijd van 3 maanden ontstond echter een cholestatische icterus met als laboratoriumuitslagen: totaal serumbilirubine: 199 $\mu\text{mol/l}$; direct serumbilirubine: 174 $\mu\text{mol/l}$; aspartaataminotransferase (ASAT): 197 U/l (referentiewaarde: < 40); alanineaminotransferase (ALAT): 126 U/l (referentiewaarde: < 45). Aanvankelijk werd dit toegeschreven aan recidiverende infecties en langdurige parenterale voeding. Aangezien het beeld progressief bleek, werd verdere diagnostiek ingezet. Uit viruskweken van sputum en urine werd op de 98e levensdag CMV geïsoleerd. Eerder onderzoek op CMV had een negatieve uitslag gehad. Er werd een expectatief beleid gevoerd, waarbij in de loop van een aantal weken de leverfuncties normaliseerden. Echo-encefalografisch onderzoek toonde bij herhaling geen nieuwe afwijkingen. De gehoorscreening gaf evenmin afwijkende bevindingen. Op de leeftijd van 7,5 maanden kon patiëntje uit de kliniek ontslagen worden.

Universitair Medisch Centrum Groningen, Beatrix Kinderkliniek, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Afd. Neonatologie: mw.K.A.Bergman en hr.A.F.Bos, kinderartsen-neonatalogen.

Afd. Infectiologie: hr.R.A.Doedens, kinderarts.

Laboratorium voor Infectieziekten, Groningen.

Hr.C.A.Benne, arts-microbioloog.

Correspondentieadres: mw.K.A.Bergman (k.a.bergman@bkk.umcg.nl).

Op de leeftijd van 2 jaar was er een lichte psychomotorische ontwikkelingsachterstand. Bij de moeder kon achteraf in serum van de 14e zwangerschapsweek een daarvoor door-gemaakte CMV-infectie worden vastgesteld: anti-CMV-IgG-uitslag: positief; anti-CMV-IgM-uitslag: negatief. De borstvoeding werd niet op CMV onderzocht.

BESCHOUWING

Cytomegalovirus. CMV behoort tot de familie van de *Herpesviridae*. Herpesvirussen zijn DNA-virussen die na infectie latent aanwezig blijven. Door reactivatie van het virus kan na de primaire infectie CMV worden uitgescheiden via speeksel en andere lichaamsvloeistoffen. Aanwezigheid van anti-CMV-IgG-antistoffen is bewijzend voor een door-gemaakte CMV-infectie in het verleden.² In ontwikkelingslanden raken kinderen al op jonge leeftijd met het virus geïnfecteerd. In geïndustrialiseerde landen is dit veelal pas op jongvolwassen leeftijd.² De prevalentie van anti-CMV-IgG verschilt per land, per etnische en per sociale groep.^{1,2} Bij Nederlandse zwangeren is de anti-CMV-IgG-prevalentie 50% in de Randstad en daarbuiten 40%.⁴

Kliniek. CMV-infecties bij personen met een normale afweer verlopen bijna altijd symptomeloos. Soms kan een primaire CMV-infectie verlopen als een mononucleosis-infectiosa-achtig ziektebeeld.² Perinatale CMV-infecties kunnen bij premature neonaten ernstig verlopen. Het klinische beeld bij deze kinderen kenmerkt zich door septische verschijnselen met vaak een toename van het aantal apneus en bradycardieën. Andere symptomen zijn cholestase en hepatitis, zoals bij onze patiënt, en een trombopenie of granulocytopenie.^{3,5,6} Ook worden een CMV-pneumonie en een CMV-enteritis beschreven als symptomen van een perinatale CMV-infectie.^{5,7}

Het symptomatische beloop bij deze groep premature neonaten hangt samen met de immaturiteit van het immuunsysteem en het ontbreken van maternale antistoffen. Mede hierdoor lopen prematuren geboren na een zwangerschapsduur korter dan 27 weken waarschijnlijk een groter risico op een ernstige perinatale CMV-infectie dan kinderen die geboren worden na een langere zwangerschapsduur.^{3,5,7} Indien wél antistoffen aanwezig zijn, wordt bij de zieke preterm pasgeborene een versnelde daling gezien van de concentraties van deze antistoffen;⁶ wellicht is dat door het verbruik ervan bij de bestrijding van het virus. Maternale antistoffen beschermen weliswaar niet tegen een CMV-infectie, maar dragen wel bij tot een minder ernstig beloop.^{2,3,8}

Patiëntje werd niet behandeld met ganciclovir voor de CMV-infectie. De ernst van de symptomen gaf hiertoe geen aanleiding en bovendien heeft het middel ernstige bijwerkingen en is er geen evidence bekend uit gerandomiseerde studies naar de behandeling van perinatale CMV-infecties met ganciclovir bij premature neonaten.^{7,9}

Transmissie. Perinatale CMV-infecties zijn voornamelijk het gevolg van transmissie via het baringskanaal of via de moedermelk.^{3,5,6,8} CMV-antistofconversie in het eerste levensjaar wordt voornamelijk bepaald door de aanwezigheid van maternale anti-CMV-antistoffen en het geven van borstvoeding.¹⁰ CMV-excretie in de moedermelk wordt, afhankelijk van de gebruikte detectiemethode, gevonden bij 32-96% van de anti-CMV-IgG-positieve vrouwen. Niet bekend is waardoor tijdens lactatie CMV-reactivatie in de borst plaatsvindt.^{6,11}

Het tijdstip waarop CMV-excretie optreedt varieert van 1 dag tot en met 9 maanden na de geboorte, met een piek in de 3e en 4e week.⁵ Het transmissierisico is 42-76%.^{11,12} Klinische infecties worden bij 4-48% van de geïnfecteerde kinderen gevonden.¹¹⁻¹³ In een recente studie werd 37% van de prematuren geïnfecteerd die gevoed werden met moedermelk waarin CMV aantoonbaar was.⁵ De gemiddelde incubatietijd bedroeg 42 dagen. Van de geïnfecteerde kinderen had 48% symptomen en van hen had 25% een septisch beeld zonder bacteriële verwekker.

Er zijn aanwijzingen dat de virushoeveelheid een belangrijke rol speelt bij het transmissierisico.¹² CMV-besmetting tijdens de partus was in deze studie niet waarschijnlijk: 87% van de kinderen werd middels sectio caesarea geboren.

CMV-vrije bloedtransfusie. Bloedtransfusie vormt een andere bron voor perinatale CMV infecties: voor prematuren met een geboortegewicht onder de 1500 g en een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken werd daarom aanbevolen CMV-vrije bloedproducten te gebruiken.¹⁴ Sinds 2002 worden in Nederland uitsluitend nog bloedproducten toegediend waaruit de leukocyten middels filtratie verwijderd zijn. Hiermee wordt het transmissierisico sterk gereduceerd, maar niet volledig uitgesloten.¹⁵ Over het aandeel van CMV-transmissie naar de pasgeborene door andere personen dan de moeder is weinig bekend.⁶

Diagnostiek. Het bewijs voor een perinatale CMV-infectie wordt geleverd door isolatie van het virus uit urine, speeksel of bloed, nadat viruskweken uit de urine op CMV in de eerste 2 weken na de geboorte een negatieve uitslag hebben opgeleverd.¹ Een congenitale CMV-infectie wordt hiermee uitgesloten. In de praktijk is het vaak lastig om een perinatale van een congenitale CMV-infectie te onderscheiden doordat er na de geboorte niet routinematig materiaal voor viruskweken op CMV wordt afgenomen. Wel kan met een PCR op CMV uit het bloed van de hielprikkaart een congenitale CMV-infectie worden vastgesteld.¹⁶

Bij ons patiëntje kon de diagnose 'perinatale CMV-infectie' gesteld worden doordat er eerder in urine geen CMV werd aangetoond. Het kind kreeg borstvoeding, maar deze werd niet op de aanwezigheid van CMV onderzocht. Op grond van het tijdstip van de CMV-infectie was het niet aan-nemelijk dat de infectie tijdens de partus was opgetreden. De incubatietijd van een primaire CMV-infectie wordt

namelijk geschat op 2-3 weken.¹ Patiëntje had CMV-vrije bloedproducten gehad, waardoor de moedermelk toch als waarschijnlijke infectiebron overbleef.

Prognose. Er is onzekerheid over de langetermijnevolgen van een primaire CMV-infectie bij de extreem premature pasgeborene. Gezien het tijdstip van besmetting zou orgaanschade mogelijk kunnen zijn zoals die gezien wordt bij een congenitale CMV-infectie. Het betreft hier in het bijzonder gehoorschade en een achterblijvende psychomotore ontwikkeling. Bij de follow-up van 22 kinderen met een primaire CMV-infectie werden hiervoor na 2 en 4,5 jaar echter geen aanwijzingen gevonden; zij verschilden niet ten opzichte van een gematchte controlegroep.¹⁷ Een vergelijkbaar onderzoeksresultaat was reeds eerder beschreven.¹⁸ In een andere studie werd daarentegen wel een verband gevonden tussen een vroege primaire CMV-infectie bij prematuren en het optreden van bronchopulmonale dysplasie en een slechtere neurologische ontwikkeling.¹⁹ De vraag is of dit het gevolg was van de CMV-infectie, omdat bekend is dat de kleinste prematuren op zich al het hoogste risico hebben op bronchopulmonale dysplasie en een slechtere neurologische ontwikkeling.²⁰ Borstvoeding op zich heeft voor de psychomotore ontwikkeling bij prematuren geen nadelige invloed, zoals blijkt uit vergelijkend onderzoek tussen borst- en flesvoeding uit de jaren tachtig van de vorige eeuw.²¹

Preventie. In de CBO-richtlijn 'Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum' wordt geadviseerd om premature pasgeborenen CMV-vrije borstvoeding te geven.¹³ Hoe dit bewerkstelligd moet worden, wordt niet vermeld. Het advies blijkt in de praktijk weinig navolging te vinden. Vroege toediening van borstvoeding aan ernstig premature pasgeborenen heeft bovendien veel voordelen. Het verbetert de gastro-intestinale maturatie en de voedingstolerantie.⁶ Dit bekort de periode waarin parenterale voeding noodzakelijk is, waardoor het risico van complicaties zoals lijnsepsis en cholestatische icterus vermindert.

Het strikt toepassen van het CBO-advies over CMV-vrije borstvoeding stuit op een aantal bezwaren. Om te weten of de borstvoeding CMV-vrij is, zou van de moeder de anti-CMV-antistofstatus moeten worden bepaald; 50-60% van de moeders heeft geen anti-CMV-antistoffen. CMV is een thermolabiel virus en men zou kunnen proberen door verhitten of invriezen van de moedermelk het te elimineren.⁶ ²² Dit laatste blijkt niet effectief: het virus wordt niet geëlimineerd.²³ Er bestaat ook onvoldoende inzicht in de precieze effecten van verhitten of invriezen op de voedingswaarde en de immunologische componenten van de moedermelk. Verder onderzoek naar de langetermijneffecten van perinatale CMV-infecties door moedermelk en de preventie hiervan door de toepassing van CMV-vrije moedermelk is noodzakelijk.

CONCLUSIE

Een primaire CMV-infectie in de neonatale periode kan gecompliceerd verlopen, in het bijzonder bij premature pasgeborenen, zoals uit de beschreven ziektegeschiedenis blijkt. Bij klinische verschijnselen dient onderzoek naar CMV plaats te vinden. De aanwezigheid van CMV in moedermelk speelt een belangrijke rol bij de perinatale CMV-infecties. Over de langetermijnevolgen van deze infecties bij premature neonaten bestaat nog veel onduidelijkheid.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 december 2005

Literatuur

- 1 Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:680-715.
- 2 Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffith PD, Schoub BD, editors. *Principles and practice of clinical virology.* 5th ed. Chichester: Wiley; 2004.
- 3 Vochem M. CMV-Infektionen bei Neugeborenen: Prävalenz, Diagnostik und Therapie. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003;207:114-8.
- 4 Gaytant MA, Galama JM, Semmekrot BA, Melchers WJ, Sporken JM, Oosterbaan HP, et al. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in the Netherlands. *J Med Virol.* 2005;76:71-5.
- 5 Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357:513-8.
- 6 Bryant P, Morley C, Garland S, Curtis N. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F75-7.
- 7 Cheong JLY, Cowan FM, Modi N. Gastrointestinal manifestations of postnatal cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit over a five year period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F367-9.
- 8 Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PC, da Motta MS, Calixto C. Perinatal or early-postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr.* 2004;145:685-8.
- 9 Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:1005-6.
- 10 Peckham CS, Johnson C, Ades A, Pearl K, Chin KS. Early acquisition of cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child.* 1987;62:780-5.
- 11 Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Kruger DH, Wauer RR, Prosch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1318-24.
- 12 Strate BVA van der, Harmsen MC, Schäfer P, Swart PJ, The TH, Jahn G. Viral load in breast milk correlates with transmission of human cytomegalovirus to preterm neonates, but lactoferrin concentrations do not. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:818-21.

- 13 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Cytomegalovirus-infectie. In: Richtlijn Seksueel overdraagbare aandoeningen en herpes neonatorum. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2002.
- 14 Aanbeveling perinatale bloedtransfusie. Amsterdam: College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis; 1995.
- 15 Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2005;19:181-99.
- 16 Binda S, Caroppo S, Dido P, Primache V, Veronesi L, Calvario A, et al. Modification of CMV DNA detection from dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection. *J Clin Virol.* 2004;30:276-9.
- 17 Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:322-7.
- 18 Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr.* 1985;107:451-6.
- 19 Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, et al. Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow-up. *J Pediatr.* 1984;104:674-9.
- 20 Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:378-84.
- 21 Morley R, Cole TJ, Powell R, Lucas A. Mother's choice to provide breast milk and developmental outcome. *Arch Dis Child.* 1988;63:1382-5.
- 22 Hamprecht K, Goelz R, Maschmann J. Breast milk and cytomegalovirus infection in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2005;81:989-96.
- 23 Curtis N, Chau L, Garland S, Tabrizi S, Alexander R, Morley CJ. Cytomegalovirus remains viable in naturally infected breast milk despite being frozen for 10 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F529-30.

Abstract

Primary Cytomegalovirus infection in the postnatal period. – A male infant born vaginally after a gestation period of 25 4/7 weeks with a birth weight of 875 g underwent surgical correction for oesophageal atresia with a distal tracheo-oesophageal fistula. Postoperative complications included seam leakage, mediastinitis with sepsis, transient elevated diaphragm, recurrent fistula and seam stenosis. Persistent ductus arteriosus was closed surgically. The further course of disease was characterised by periventricular haemorrhage, recurrent infections, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy. Anaemia caused by the premature birth and frequent blood sampling necessitated multiple transfusions of filtered, Cytomegalovirus(CMV)-free erythrocyte concentrate. At the age of 3 months, the patient developed cholestatic jaundice that was attributed to a CMV infection contracted through breast milk. The patient recovered spontaneously. At the age of 2 years, the patient had mildly impaired psychomotor development. Reactivation of CMV during lactation is common in CMV-seropositive women. This carries a high risk of transmission of the virus through breast milk, especially for extremely premature neonates. In these infants, an early acquired postnatal CMV infection may lead to serious disorders.
Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:909-12