

CMV-infecties tijdens de zwangerschap

De CMV IgG-aviditeitstest kan een hulpmiddel zijn om het tijdstip van een CMV primo-infectie te bepalen bij zwangere vrouwen met positieve CMV IgM antistoffen. Een hoge aviditeit is suggestief voor een CMV primo-infectie die minstens 3 maand geleden werd opgelopen. Vanaf volgend jaar zal de CMV IgG aviditeitstest ook in het MCH worden uitgevoerd. Deze test kan gebeuren op hetzelfde serumstaal (buis met rode stop) waarop ook CMV IgM en IgG antistoffen bepaald worden.

CONGENTALE CMV-INFECTIES

Cytomegalovirus (CMV)-infectie is de meest voorkomende en klinisch belangrijke congenitale virale infectie. In België bedraagt de prevalentie van congenitale CMV-infecties 0.49 % (1). Infectie van zwangere vrouwen gebeurt via twee belangrijke bronnen: enerzijds via contact met urine en speeksel van jonge kinderen, voornamelijk kinderen in kinderdagverblijven en anderzijds via seksuele contacten (2). Pass *et al.* stelden vast dat in kinderkribben 83% van de kinderen tussen 13 en 24 maanden oud CMV excreteren (3). Seronegatieve kinderen worden door hun leeftijdsgenootjes besmet en deze kinderen kunnen dan het virus doorgeven aan hun seronegatieve moeder via speeksel bij het zoenen en knuffelen, via urine bij het verluieren of via besmetting van de handen en het speelgoed (3). Het risico op een seroconversie tijdens de zwangerschap, bedraagt gemiddeld 2%, bij opvoedsters in kinderkribben ziet men dat dit risico vervijf- tot vertienvoudigt (3).

1. Primo-infectie

Bij een *CMV primo-infectie* tijdens de zwangerschap, bedraagt de kans dat de zwangere het virus via de placenta overdraagt op het kind zo'n 30-50%. Van deze geïnfecteerde kinderen is bij de geboorte ongeveer 90 % asymptomatisch doch 10-15% van deze asymptomatische kinderen zullen op latere leeftijd symptomen vertonen zoals progressieve doofheid, visuele stoornissen, leerproblemen of een vertraagde ontwikkeling. De overige 10% is bij de geboorte symptomatisch, gaande van mild tot levensbedreigend met een mortaliteit van ongeveer 20%. Het kan gaan om symptomen van systemische sepsis zoals petechiën, icterus, hepatosplenomegalie en pneumonie ofwel om meer gelokaliseerde symptomen zoals microcefalie, periventriculaire calcificaties, ventriculaire dilatatie, hypotonie, oftalmologische symptomen of een combinatie van systemische en gelokaliseerde symptomen. De grote meerderheid van deze symptomatische kinderen zal bovendien ernstige restletsels vertonen (zware mentale retardatie, doofheid,...) (1-5).

2. Reactivatie/herinfectie

Ook bij *een reactivatie* van een vroegere CMV-infectie of bij *een herinfectie* bestaat er een zeker risico op transmissie naar de foetus doch dit risico is veel kleiner dan bij de primo-infectie en bedraagt minder dan 1% (6). De ernst en frequentie van symptomen en laboratoriumafwijkingen bij het kind zou echter in dezelfde orde liggen als bij de primo-infectie en ook de incidentie van sequellen zou niet verschillen (6).

Screenen naar een acute CMV-infectie tijdens de zwangerschap is momenteel zeer controversieel en is ook niet opgenomen in de bestaande guidelines (7-9). Redenen die worden aangehaald zijn:

- men kan niet voorspellen bij welke zwangerschappen er intra-uteriene transmissie zal plaatsvinden;
- na maternele primo-infectie in de eerste helft van de zwangerschap is de kans op ernstige sekwellen bij de baby rond de 4%, men kan echter niet voorspellen welke kinderen symptomatisch zullen zijn en hoe ernstig de symptomen zullen zijn;
- er bestaat momenteel (nog) geen vaccin of profylactische therapie; de enige optie is het beëindigen van de zwangerschap.

In praktijk ziet men echter dat veel zwangeren toch gescreend worden voor CMV tijdens de zwangerschap: 70% van de vrouwen ondergaat de test minstens 1 maal per zwangerschap, in 19% van de gevallen wordt deze test zelfs meer dan 3 maal herhaald (1). Voorstanders om zwangeren toch te screenen halen volgende argumenten aan:

- we hebben nu een beter inzicht in de pathogenesis; zo weten we dat maternele infecties in het eerste trimester van de zwangerschap frequenter aanleiding geven tot afwijkingen van het centraal zenuwstelsel dan tijdens het verdere verloop van de zwangerschap (10);
- er bestaan vrij goede serologische testen: naast bepaling van CMV IgM en IgG antistoffen, is er nu ook de CMV IgG aviditeitstest;
- het screenen kan gekoppeld worden aan enkele maatregelen:
 - gedragsinterventies voor CMV-negatieve moeders; de CDC bracht een brochure uit waarin aanbevelingen worden gegeven ter preventie van CMV-infecties tijdens de zwangerschap: http://www.cdc.gov/cmvr/resources/cmvr_brochure.pdf;
 - monitoren van de zwangerschap met echografie, KST en eventueel amniocentese;
 - eventueel beëindigen van de zwangerschap;
 - follow-up van de pasgeborenen.

Het Belgisch Kenniscentrum adviseert dat een eenmalig serologisch onderzoek voor of bij het begin van de zwangerschap nuttig kan zijn als dit seronegatieve vrouwen kan motiveren tot het nemen van preventieve maatregelen en een relatieve geruststelling is bij bestaande immuniteit (1). Deze immuniteit beschermt echter niet altijd tegen een herinfectie of reactivatie.

DIAGNOSE VAN CMV-INFECTIE BIJ DE MOEDER

Kliniek

Tijdens de zwangerschap kan een CMV-primoinfectie bij de moeder zich manifesteren als een mild mononucleosis-beeld (soms moeilijk te differentiëren van een banale griepigheid) maar meestal verloopt de infectie asymptomatisch (5). CMV-virurie is aanwezig gedurende 4 tot 7 dagen (5).

Serologie

CMV IgM antistoffen verschijnen 2-6 weken na de infectie, kunnen tot 2 jaar na de infectie persisteren en kunnen (doch niet altijd) gedetecteerd worden tijdens episodes van reactivatie. CMV IgG antistoffen blijven meestal levenslang aanwezig maar kunnen wel dalen na verloop van tijd (10). Bij zwangeren met positieve CMV IgM antistoffen is het belangrijk te weten wanneer de infectie zich juist heeft voorgedaan (voor of tijdens de zwangerschap). De CMV IgG aviditeitstest kan hierbij een hulpmiddel zijn. De aviditeit is een maat voor de sterkte waarmee de CMV IgG antistoffen aan het antigen binden: bij een recente infectie is deze bindingsaffiniteit beperkt (lage aviditeit), naarmate de infectie evolueert en de antistoffen verder matureren, zal deze bindingssterkte toenemen (hoge aviditeit). Bij de interpretatie van de CMV IgG aviditeitstest, moet men met een aantal zaken rekening houden:

- de CMV IgG aviditeitstest kan niet het exacte moment bepalen waarop de infectie heeft plaatsgevonden; dit is mede te wijten aan het feit dat de snelheid van maturatie verschilt van patiënt tot patiënt;
- een hoge aviditeit sluit een recente primo-infectie van minder dan 3 maand geleden in principe uit;
- een lage aviditeit in combinatie met positieve IgM antistoffen kan suggestief zijn voor een recente primo-infectie. Sommige patiënten zullen echter nooit een hoge aviditeit bereiken. Daarom kan het soms nuttig zijn de aviditeitsbepaling een maand later te herhalen. Indien men dan een duidelijke toename ziet van de aviditeit, is dit een extra argument voor een recente CMV primo-infectie. Ziet men daarentegen geen toename van de aviditeit, dan pleit dit eerder tegen een recente primo-infectie.

AANPAK BIJ PATIËNTEN MET EEN RECENTE INFECTIE

Indien de moeder een CMV-infectie heeft opgelopen tijdens de zwangerschap, is de eerste vraag of er een **transmissie** heeft plaatsgevonden van het virus naar de foetus toe. Er bestaat een mogelijkheid om een PCR uit te voeren op vruchtwater. De vruchtwaterpunctie dient hiervoor te gebeuren vanaf 22 weken zwangerschap en minstens 6 weken na de maternale infectie.

Uit een studie uitgevoerd in het UZ Gasthuisberg bleek dat een positief PCR-resultaat inderdaad betekent dat de baby een congenitale CMV-infectie heeft. Bij een negatief PCR-resultaat is de kans op intra-uteriene transmissie klein doch niet onbestaande (11).

Indien de PCR positief is, is de volgende vraag of het kind **symptomatisch** zal zijn. In verschillende studies werd reeds geëvalueerd of een *kwantitatieve* PCR predictief is voor de ernst van de infectie, doch deze studies bekwamen tegenstrijdige resultaten. Uit de studie uitgevoerd in het UZ Gasthuisberg, kon men niets afleiden over de ernst van de infectie op basis van de kwantitatieve PCR-resultaten (11). De enige manier waarop we dus momenteel iets kunnen zeggen over de ernst van de infectie bij het kind, is op basis van seriële echografieën en/of KST door een expert uitgevoerd. De gevoeligheid van beeldvorming voor het opsporen van afwijkingen is echter laag en vaak zijn de symptomen pas in een laat stadium zichtbaar.

THERAPIE / PREVENTIE

- Prenatale therapie: Een studie van Nigro et al. over het toedienen van CMV hyperimmuun immunoglobuline aan zwangeren suggereert dat zo'n behandeling effectief kan zijn in de preventie en behandeling van congenitale CMV-infecties (12). Er is echter heel wat kritiek op deze studie en verdere validatie door middel van gerandomiseerd onderzoek is nodig. Ook het feit dat CMV reactivatie en reinfectie met transmissie van het virus naar de foetus mogelijk zijn bij moeders met natuurlijke anti-CMV IgG antistoffen, roept vragen op bij deze therapie.
- Postnatale therapie: Een studie over postnatale therapie met ganciclovir toonde een klinisch gunstig effect aan op gehoorverlies bij behandeling van symptomatische pasgeborenen met aantasting van het centraal zenuwstelsel. Verdere studies zijn nodig om dit te bevestigen. Er bestaat momenteel geen literatuur over de behandeling van kinderen die bij de geboorte asymptomatisch zijn. Nochtans zal ook 5% van deze kinderen gehoorsverlies ontwikkelen. Ook moet men rekening houden met de neveneffecten van antivirale therapie (13).
- Vaccinatie: een CMV-vaccin is momenteel nog niet beschikbaar.

Referenties:

1. Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) 2004: Nationale richtlijn prenatale zorg: een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen.
2. Uptodate versie 15.3. www.utdol.com.
3. Devos T, Spitz B, Peetermans W. 2001. Het risico op congenitale cytomegalovirusinfectie bij zwangere gezondheidswerkers. Tijdschr. voor Geneeskunde 57: 936-942.
4. Revello MG, Gerna G. 2002. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 15: 680-715.
5. Crumpacker CS, Wadhwa S. Cytomegalovirus, p. 1786-1800. In Mandell G.L., et al. Principles and Practices of Infection Diseases, 6th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia.
6. Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. 2003. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. Eur J Pediatr. 162: 248-53.
7. ICSI: 2005: Routine Prenatal Care.
8. NICE: 2003: Antenatal care; routine care for the healthy pregnant woman.
9. ACOG: 2000: Perinatal viral and parasitic infections.
10. Gandhi MK, Khanna R. 2004. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis. 4: 725-38.
11. B. Van Meensel. 2007. CAT: 'Nut van CMV-PCR tijdens de zwangerschap: correlatie tussen CMV viral load bepalingen in vruchtwater en afwijkingen bij de foetus/het kind.'
12. Nigro G, Adler SP, La torre R, Best AM. 2005. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 353: 1350-62.
13. Smets K, De Coen K, Dhooge I, Standaert L, Laroche S, Mahieu L, Logghe N, Cossey V, Boudewyns A. 2006. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. Eur J Pediatr. 165: 885-90.

B. Van Meensel (MCH), M. Hanssens (UZ-GHB), M. Lontie (MCH)

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')