

Medische begeleiding na een Congenitale Infectie

Informatie en advies voor de (huis)arts en tandarts

In deze samenvatting werden algemene adviezen opgenomen; met daarbij specifiek:

- Congenitaal Rubellasyndroom (CRS)
- Cytomegalovirus (CMV)
- Toxoplasmose

Algemene toelichting

Wanneer een zwangere vrouw een primo-infectie met een bepaalde ziekteverwekker doormaakt, zijn hiertegen nog geen antistoffen beschikbaar. De ziekteverwekker kan hierdoor de placenta infecteren, passeren en zo de foetus infecteren. Bekende 'target-organen' waar een virale infectie schade kan aanrichten zijn: lever, milt, hart, hersenen, cochlea en ogen. De exacte aard van de aangerichte schade is mede afhankelijk van de zwangerschapsduur. Met andere woorden: welke organen zijn al volledig ontwikkeld en welke niet.

Specifieke verwekkers

Congenitaal Rubellasyndroom (CRS)

Rubella, in de volksmond 'Rode Hond', is in principe een onschuldige virale kinderziekte. Het virus verspreidt zich via druppelinfectie en via de handen. De ziekte verloopt meestal asymptomatisch maar kan gepaard gaan met koorts, lymfadenopathie en huiduitslag. In 1940 werd voor het eerst de associatie tussen een maternale Rubellavirusinfectie en een complex van congenitale afwijkingen bekend. Dit complex is in de daaropvolgende jaren beschreven als het congenitale Rubellasyndroom (CRS). Sinds 1974 is Rubella opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland (*RIVM; Duszak, 2009*).

WHO criteria voor Congenitaal Rubella Syndroom (WHO,2003)

minimaal twee symptomen uit groep uit A; of één symptoom uit groep A en één uit groep B:

- A. cataract (uni- of bilateraal); congenitaal glaucoom; congenitale hartafwijking; gehoorverlies; gepigmenteerde retinopathie.
- B. purpura; splenomegalie; microcefalie; mentale retardatie; meningo-encefalitis; radiolucente botafwijkingen; icterus < 24 uur na de geboorte.

Cytomegalovirus (CMV)

De naam cytomegalovirus (CMV) is afgeleid van het gezwollen aspect van geïnfecteerde cellen. CMV behoort tot de groep van de herpesvirussen, transmissie vindt voornamelijk plaats via direct contact met besmette lichaamsvloeistoffen (geen druppelinfectie). Evenals andere herpesvirussen blijft CMV na primo-infectie latent in het lichaam aanwezig en kan reactivatie optreden.

Infecties met CMV komen wereldwijd voor met een lifetime prevalentie van vrijwel 100%. Infectie verloopt doorgaans subklinisch, dan wel met enkel algehele malaise. Het virus passeert de placenta, met name bij primo-infectie (bij reactivatie is deze kans veel kleiner). Besmetting tijdens of kort na de geboorte geeft zelden verschijnselen. Congenitale infectie geeft een zeer divers klinisch beeld, variërend van asymptomatisch verloop tot een pasgeborene met meervoudige beperkingen (*RIVM; Malm, 2007*).

Toxoplasma gondii

Deze parasiet maakt verschillende stadia door gedurende zijn levenscyclus in katachtigen, wild en gedomesticeerde dieren (de eindgastheer). Alle andere dieren, inclusief de mens, zijn tussengastheren. Uiteindelijk zijn katachtigen altijd het oorspronkelijke reservoir van Toxoplasma. In het menselijk lichaam vormt de parasiet cysten, met name in hersenen, retina en spierweefsel. Na primaire infectie blijft de parasiet latent aanwezig in deze cysten. Bij immuunstoornissen kan reactivatie optreden. Alleen bij primo-infectie tijdens de zwangerschap bestaat kans op congenitale infectie. Vandaar het advies aan zwangere vrouwen om contact met kattenbak of tuinaarde te vermijden. De incidentie van congenitale toxoplasmose wordt geschat op 0,1-1:1000 geboortes (*Bale, 2009*).

Diagnostiek

Bij vermoeden van een intra-uteriene infectie is prenatale diagnostiek mogelijk. Met een echo kunnen de ogen (cataract), de hersenen en het hart in beeld gebracht worden. Ook is PCR van amnionvocht mogelijk. Postnataal kan serologisch onderzoek, PCR of een kweek gedaan worden in bloed of urine van het kind (*zie tabel 1; bron: RIVM website*).

<i>verwekker</i>	<i>diagnostische test</i>
Rubella	serum IgM of PCR; controle elke 3 mnd (een kind met CRS blijft tot >1 jaar besmettelijk)
Cytomegalovirus	urine PCR of kweek < 3 wk postpartum (bij perinatale CMV-infectie wordt de urine <i>na</i> de 3e week positief)
Toxoplasma Gondii	serum IgM, IgG, IgA of PCR

Tabel 1 - postnatale diagnostiek

Op latere leeftijd bestaat geen mogelijkheid meer om de diagnose 'congenitale infectie' met zekerheid vast te stellen. Bij beeldvorming van de hersenen kunnen nog afwijkingen gevonden worden die hiervoor een aanwijzing zijn, evenals oogheelkundige afwijkingen. De differentiaal diagnose van congenitale infecties is zeer gevarieerd, afhankelijk van de klinische kenmerken en anamnese. Hiervoor dient een klinisch geneticus geconsulteerd te worden.

Postnatale behandeling van symptomatische neonaten

De literatuur met betrekking tot postnatale behandeling is niet eenduidig. Behandeling met pyrimethamine en sulfadiazine bij toxoplasmosis, alsmede antivirale behandeling bij CMV zouden het aantal intracraniale calcificaties verminderen. Mogelijk bevordert dit de neurologische ontwikkeling. Een beperking van het verlies van visus en gehoor wordt tevens vermoed.

Bij follow-up blijkt echter dat virussecretie bij zowel toxoplasmosis als CMV tijdens de therapie afneemt, maar weer toeneemt na staken. Langdurige therapie zou daarmee noodzakelijk zijn, maar heeft veel bijwerkingen. Behandeling tijdens de zwangerschap is nog niet mogelijk, voornamelijk vanwege teratogene effecten (*Bale,2009; Malm,2007; McLeod,2009; Leung,2003*).

Klinische Kenmerken

Algemeen

Voor congenitale infecties zijn geen specifieke dysmorphieën of gedragskenmerken te benoemen. De patiëntengroep is heterogeen, waarbij afwijkingen variëren al naar gelang de zwangerschapsduur waarop infectie is opgetreden. Een 'vuistregel': primo-infectie veroorzaakt meer schade dan secundaire infectie en hoe vroeger in de zwangerschap hoe meer schade.

Verskillende ziekteverwekkers kunnen een onderling vergelijkbaar beeld veroorzaken, maar vooral bij *een combinatie van* achterblijvende cognitieve ontwikkeling, een congenitale hartafwijking en afwijkingen van visus en / of gehoor dient een congenitale infectie hoog in de differentiaaldiagnose te staan.

Naast spontane abortus of doodgeboorte (IUVD) wordt een hoge mortaliteit gerapporteerd bij aangedane pasgeborenen, onder anderen t.g.v. leverfalen, bloedingen, intravasculaire stollingsstoornissen en secundaire bacteriële infecties. Gevolgen van congenitale infectie kunnen echter ook maanden tot jaren na de geboorte aan het licht komen. Hierbij kan sprake zijn van een progressief ziektebeeld, zoals gehoorverlies of een auto-immuunziekte. Soms komen de verschijnselen pas in een latere ontwikkelingsfase aan het licht, zoals een verstandelijke beperking of gedragsproblemen. De belangrijkste problemen doen zich voor in de hersenen, het hart, het oog en het (binnen)oor (Bale, 2009).

In tabel 2 (bron: website RIVM) mortaliteitscijfers en asymptomatische gevallen bij de geboorte van de genoemde verwekkers.

<i>verwekker</i>	<i>mortaliteit neonataal</i>	<i>asymptotisch bij de geboorte</i>
Rubella	10-25%	tot 50%
Cytomegalovirus	5-10%	85-90% (10-20% hiervan later wel afwijkingen)
Toxoplasma Gondii	tot 30%	75-90% (na enkele jaren nog slechts 10-20%)

Tabel 2 - neonatale mortaliteit en asymptomatische gevallen bij geboorte na congenitale infectie

Een globale indeling van gezondheidsproblemen aan de hand van de fase waarin deze opgemerkt worden (zie hierna):

- neonataal: voorbijgaande of blijvende verschijnselen bij de pasgeborene
- late onset: in de loop van het eerste levensjaar optredende verschijnselen
- delayed: verschijnselen treden pas jaren tot decennia na de geboorte op

Gezondheidsproblemen - neonatale afwijkingen

Neurologisch (*Bale, 2009; Ledger, 2008*)

- micro- of macrocefalie
- tekenen van meningo-encefalitis (lethargie, bomberende fontanel, hyper- of hypotonie, convulsies met EEG-afwijkingen)
- witte-stof afwijkingen bij beeldvorming (vertraagde myelinisatie, periventriculaire leucomalacie, calcificaties secundair aan vaatschade)
- bij 20-65% van de pasgeborenen met neurologische verschijnselen ontstaat later een verstandelijke beperking

Cardiologisch (*Oster, 2009*)

- stenose van de a. pulmonalis (78%); meestal met spontaan herstel, soms blijvend of progressief
- persisterende ductus Botalli (62%); geassocieerd met prematuriteit
- incidenteel: ASD, VSD, coarctatio aortae of complete tetralogie van Fallot

Oogheelkundig (*Mets, 2008; Meenken 1995*)

- met name bij CRS: cataract (al dan niet progressief)
- glaucoom (2-15%); voornamelijk met andere oogafwijkingen als microphthalmie en cataract; veroorzaakt ernstige visusstoornissen en blindheid
- lichtstijve, kleine pupillen
- nystagmus
- pigmentaire retinopathie (kan zich gedurende het hele leven ontwikkelen of progressie vertonen)
- met name bij Toxoplasmose: chorioretinitis (kan bij geboorte aanwezig zijn, maar ook jaren later ontstaan); vaatvlies en netvlies raken beschadigd door ontsteking en neovascularisatie, met mogelijk macula-oedeem, cataract, glaucoom, neuritis optica en zelfs ablatio van de retina tot gevolg; komt zowel eenzijdig als dubbelzijdig voor; zowel eenmalig als recidiverend

Gehoor (*Bale, 2009*)

- matig tot ernstig perceptief gehoorverlies
- gehoorverlies kan zowel progressief als fluctuerend verlopen in de eerste levensjaren (verslechtering pas na het 6e levensjaar werd gerapporteerd)
- gehoorverlies komt in veel gevallen voor als enige kenmerk van congenitale infectie

Overige afwijkingen

- huidafwijkingen: (CRS en CMV) 'Blueberry muffin'-uitslag: niet-wegdrukbare, blauwgrijze / blauwrode papels of maculae onder de huid; wordt veroorzaakt door extramedullaire hematopoïese (*Bale, 2009*)
- botafwijkingen: (CRS; 5-50%) atrofie met holtevorming; verdwijnt binnen enkele weken na de geboorte (*Duszak, 2009*)

Gezondheidsproblemen - delayed verschijnselen

Immuun-endocrinopathieën

- Diabetes Mellitus type I bij 5-20% van de CRS-patiënten; relatief risico van 50 t.o.v. algemene populatie (*Munroe 1999, O'Donell 1991*)
- schildklierstoornissen bij 5% van de CRS-patiënten; zowel hyperthyreoïdie als hypothyreoïdie als auto-immuun thyreoïditis (*Sever 1985*)
- hypothalame dysfunctie bij 33% van kinderen met congenitale toxoplasmose die symptomatisch waren bij geboorte
- verstoorde seksuele ontwikkeling bij 50% van de CRS-patiënten met verlate seksuele rijping (menarche >15 jaar)
- menstruele problemen bij 60% van de vrouwen met CRS; irregulaire menstruele cyclus, premenstrueel syndroom met een vroege menopauze (< 40 jaar) bij 10-72% van de vrouwen met CRS (*Munroe 1999, Forrest 2002*)

Mobiliteitsproblemen

- teruglopende mobiliteit en afnemend uithoudingsvermogen in de loop van het leven; waarschijnlijk secundair aan neurologische stoornissen
- scoliose, kyphose, lordose bij 26% van de congenitale infecties (*Munroe 1999*)
- osteoporose bij 7% van de CRS-patiënten; gediagnosticeerd werd op leeftijd van 20-40 jaar; mogelijk door te weinig lichaamsbeweging / UV-licht; vroege menopauze; groeihormoondeficiëntie of combinatie hiervan (*Munroe 1999*)

Hart-en vaatziekten

- hypertensie en arteriosclerose (vaatwandschade)
- pulmonale hypertensie; Eisenmenger-syndroom met polycythamie bij aanwezigheid van rechts-linksshunt
- aortaklepsclerose bij 68% van de congenitale infecties op 60-jarige leeftijd; relatief risico van 2,3 t.o.v. algemene populatie (*Oster, 2009*)

Gedrag

- psychiatrische stoornissen en moeilijk verstaanbaar gedrag bij 40-50% van de CRS-patiënten
- met name depressieve episodes met een piek in de derde decade van het leven; angststoornissen; psychotische stoornissen
- moeilijk verstaanbaar gedrag bij CRS komt vaker voor dan bij personen die doofblind zijn door een andere oorzaak (*Brown, 2010*)
- autistische kenmerken bij 5-15% van de CRS-patiënten; onduidelijk of deprivatie door doofblindheid hierin de bepalende factor is (*Hwang, 2010*)
- slaapproblemen

Gezondheidsproblemen - samenvatting

	<i>Rubella / CRS (Duszak, 2009)</i>	<i>Cytomegalovirus (Malm, 2007)</i>	<i>Toxoplasma Gondii (Weiss, 2009)</i>
Neonataal - voorbijgaand			
<u>algemeen:</u> koorts, malaise, meningo-encephalitis (lethargie, bomberende fontanel, onrust) abnormale spiertonus, convulsies, hepato-spleno-megalie: 0-77%			
hepatitis	5-10%	60%	60%
petechiën / purpura	20-50% 'blueberry muffin'	60-80% 'blueberry muffin'	20-25%
Neonataal - blijvend			
<u>algemeen:</u> gewicht < 2500g: 35-55% prematuuriteit: < 20-35% neurologische verschijnselen urogenitale afwijkingen	microcefalie hartafwijkingen: 10-98% (afh. v. zwangerschapsduur) botafwijkingen: 5-50% retentie v.d. testes: 20%	microcefalie	macrocefalie (t.g.v. hydrocefalus)
<u>algemeen:</u> oogafwijkingen: 80-85%	cataract: 20-85% dacryostenosis, cornea-afwijkingen, glaucoom, iris-afwijkingen, synechiae, 'salt en pepper' retinopathie: 22% opticusatrofie, microphthalmie: 10%	cornea opacities, chorioretinitis aanlegstoornissen n. opticus zeldzaam: cyclopie, anophthalmie	chorioretinitis
Late Onset			
perceptief gehoorverlies: enkelzijdig of dubbel, mild tot ernstig	80-96% NB: 80% doofheid bij CRS	10-65%	20-30%
<u>algemeen:</u> pigmentaire retinopathie, glaucoom	cataract		chorioretinitis
Delayed			
<u>algemeen:</u> psychomotore retardatie, groeiachterstand epilepsie microcephalie, macrocephalie, hydrocephalus slaapstoornissen panhypopituitarisme mobiliteitsproblemen, osteoporose cardiologisch: hypertensie, arteriosclerose, pulmonale hypertensie secundaire levercirrhose	diabetes mellitus: tot 20% op 35 jaar schildklierdysfunctie: tot 5%		
spastische diplegie of quadriplegie	10-15%	10-35%	30-40%
psychiatrische aandoeningen / gedragstoornissen stemmings- / angst- / psychotische stoornissen autistische kenmerken	40-50% onbekend 5-15%		

Tabel 3 - klinische kenmerken: neonataal / late-onset / delayed

Healthwatch

Momenteel bestaat nog geen officieel healthwatch-programma voor personen met een congenitale infectie. In 2004 werd door Stichting Bartiméus een literatuurstudie verricht naar de gevolgen van een congenitale Rubella infectie (*Kingma, 2004*). Het vastleggen van de uitgangssituatie blijkt van groot belang, omdat in veel gevallen sprake is van een progressief beeld. Deze aanbevelingen zijn op dit moment nog *niet* evidence-based.

Op moment van diagnose

- infectiediagnostiek (indien dit nog als zinvol wordt ingeschat); zie tabel 1
- algemeen lichamelijk onderzoek: lengte / gewicht; schedelomtrek; huidafwijkingen; harttonen; neurologische afwijkingen
- laboratoriumonderzoek: algemeen bloedbeeld; leverfuncties; nierfunctie; schildklierfunctie; nuchter glucose
- consult Keel-/Neus-/Oorheekunde: lichamelijk onderzoek incl. audiometrie
- consult Oogheekunde: oogheekundig onderzoek incl. visueel functieonderzoek
- consult Cardiologie: (vooral bij CRS) lichamelijk onderzoek incl. echocardiogram
- consult Neurologie: neurologisch onderzoek incl. EEG; CT/MRI op indicatie

Follow-up schema (volgend op bovenstaande stappen)

Leeftijd	0-2 jaar (neonataal / late onset)	2-18 jaar (delayed onset)	Vanaf 18 jaar (delayed onset / vervolg)
Frequentie	2x / jaar	1x / jaar	1x / 3 jaar
groei ¹⁾	X	X	
cognitieve / motorische ontwikkeling ²⁾	X	X	P
lichamelijk onderzoek ³⁾	X	X	P
laboratoriumonderzoek ⁴⁾	X	X	X
oogheekundig onderzoek ⁵⁾	X (eenmalig)	P (visusscreening bij 6-7, 12, 18 jaar)	P (visusscreening vanaf 45 jaar 1x / 5 jaar)
gehoor ⁶⁾	X	P (gehoorscreening bij 5, 10, 15 jaar)	X (jaarlijks otoscopie; gehoorscreening vanaf 50 jaar 1x / 5 jaar)
gedrag / psychiatrische klachten ⁸⁾	X	X	P
houding / skelet / tonus ⁷⁾	X	X	X
cardiologische controle	P	P	P
neurologische controle / epilepsie	P	P	P

Tabel 4 - healthwatch na een congenitale infectie

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij klachten en/of problemen

- (1) lengte, gewicht (BMI), schedelgroei (tijdens eerste levensjaren)
- (2) overweeg consult gedragskundige (diagnostiek / advies)
- (3) gewicht (BMI), bloeddruk, harttonen, neurologische afwijkingen, gastro-intestinale klachten (reflux / obstipatie)
- (4) algemeen bloedbeeld; leverfuncties; nierfuncties; schildklierfunctie; nuchter glucose
- (5) Bron: Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten. NVAVG, 1997
- (6) Bron: Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij verstandelijk gehandicapten. NVAVG, 1995
- (7) overweeg consult fysio- / ergotherapie; laagdrempelig botdichtheidsmeting (DEXA) op indicatie (bij CRS osteoporose vanaf 20e levensjaar mogelijk)
- (8) overweeg consult gedragskundige / (kinder)psychiater; extra aandacht voor uitsluiten lichamelijke oorzaak moeilijk verstaanbaar gedrag

Literatuur

Congenitale infecties - algemeen:

Bale JF. Fetal infections and Brain Development. Jr. Clin Perinatol 36 (2009): 639-653

Baird Mets M, Chhabra MS. Eye manifestations of Intrauterine Infections and their Impact on Childhood Blindness. Survey of Ophthalmology Vol 53; number 2, March-April 2008

Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and Schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry 2010; 167: 261-280

Ledger WJ. Perinatal infections and fetal/neonatal brain injury. Curr Opin Obstet Gynecol 20: 120-124, 2008

Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten. NVAVG, 1997

Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij verstandelijk gehandicapten. NVAVG, 1995

Rubella:

Duszak RS. Congenital Rubella Syndrome, major review. Optometry (2009) 80: 36 - 43

Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. Med J Aust. 2002 Dec 2-16; 177 (11-12):664-7

Hwang S, Chen Y. Congenital Rubella Syndrome with Autistic Disorder. J Chin Med Assoc Feb 2010; Vol 73(2): 104-107

Kingma-Thijssen JL. Literatuurstudie naar de medische gevolgen van de congenitale rubella infectie: Het congenitale rubella syndroom Health watch programma. Intern document Bartimeus, 2004

Munroe S. A survey of late emerging manifestations of congenital rubella in Canada. Rapport van de Canadian deafblind and rubella association 1999; www.cdbra.ca

O'Donnell N. A report on a survey of late emerging manifestations of congenital rubella syndrome 1991. Helen Keller National Center for deafblind Youths and Adults, New York USA

Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An update on Cardiovascular Malformations in Congenital Rubella Syndrome. Birth Defects Research (Part A) 88: 1-8 (2010)

RIVM Website: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/rubella/>

Sever JL, South M, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. Reviews of infectious diseases; 101 7, suppl 1, March-April 1985: 164-169

WHO Recommended Standards for Surveillance of Selected Vaccine-Preventable Diseases. WHO / Vaccines&Biologicals / 03.01. WHO, Geneva, 2003

Cytomegalovirus:

Leung A, Sauve R, Davies H. Congenital Cytomegalovirus Infection. J Nat Medical Association 2003 March; 95(3): 213-218

Malm G, Engman ML. Congenital Cytomegalovirus Infections. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2007) 12, 154-159

RIVM Website: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-/infectieziekten/cytomegalovirusinfectie/index.jsp>

Toxoplasmose:

McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital Toxoplasmosis? . Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 March; 104(2): 320-344

Meenken C, Assies J, van Nieuwenhuizen O, Holwerda-van der Maat WG et al. Long-term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. British Journal of Ophthalmology 1995; 79: 581-584

RIVM Website: <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Toxoplasmose/index.jsp>

Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A History of clinical observations. Int J Parasitology 39 (2009): 895-901