

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat AVG-opleiding
en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Pathofysiologie van congenitale afwijkingen

Als een zwangere vrouw voor het eerst met een bepaalde ziekteverwekker in aanraking komt heeft zij nog geen antistoffen aangemaakt. De ziekteverwekker kan de placenta infecteren en zo ook de foetus infecteren. Bekende target-organen waar een virus schade kan aanrichten zijn: lever, milt, hart, hersenen, cochlea en oog. De aangerichte schade is afhankelijk van het moment in de zwangerschap: welke organen zijn al volledig ontwikkeld en welke niet. Zie ook het schema van de embryonale ontwikkeling:

https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Timeline_human_development

Virussen en parasieten kunnen op meerdere manieren schade veroorzaken:

- Bij het inbouwen van het virusmateriaal in het DNA van de gastheer kan directe schade ontstaan aan het DNA, wat leidt tot chromosombreuken en/of inhibitie van de celdeling. Dit kan een verklaring zijn voor een laag geboortegewicht, stoornissen in het immuunsysteem en aanlegstoornissen van hart, ogen en skelet.
- Door de infectie wordt schade toegebracht aan de vaatwanden, waardoor er een verhoogde kans ontstaat op trombose/embolisatie, met als gevolg ischemie/necrose van de organen in ontwikkeling. Dit zou een rol kunnen spelen bij het ontstaan van perceptiedoofheid, encefalitis en stenose van de pulmonaal arterie. Ook kan hierdoor placenta-insufficiëntie ontstaan (*Adler, 2007*).
- De immuunrespons leidt tot (soms persisterende) ontstekingsverschijnselen met weefselschade tot gevolg. Dit veroorzaakt trombocytopenie, hepatitis, pneumonie en encefalitis. Waarschijnlijk speelt dit proces ook een rol bij het ontstaan van auto-immuun aandoeningen die geassocieerd zijn met congenitale infectieziekten.
- De hersenafwijkingen passend bij een congenitale infectie syndroom komen overeen met het klinisch beeld van zeldzame genetische aandoeningen, die gepaard gaan met cerebrale malformaties, bijvoorbeeld het 'pseudo-TORCH-syndroom'. De typische hersenafwijkingen komen met name voor bij een CMV-infectie. Het is mogelijk dat naast vasculitis en necrose van het hersenweefsel het virale DNA in interactie komt met genen, betrokken bij de ontwikkeling van de hersenen (SRPX2, PXZ6, TBR2 en andere), waardoor deze genen geïnactiveerd worden. Deze genen zijn al eerder beschreven in associatie met erfelijke aanlegstoornissen van de hersenen (*Spalice, 2009; Briggs, 2008; AbdelSalam 2008*).

Etiologie en prevalentie van congenitale afwijkingen

Congenitaal rubella syndroom (CRS)

Rubella is in principe een onschuldige virale kinderziekte, beter bekend als 'rode hond'. 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 rubella syndroom (CRS). Sinds 1974 is rubella opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland. De vaccinatie begon bij elfjarige meisjes (geboren vanaf 1964) en is in 1987 ingevoerd bij zuigelingen.

In bevolkingsgroepen met een lage vaccinatiegraad komt rubella nog regelmatig voor. In 2004-2005 was er in Nederland een uitbraak onder de bevindelijk gereformeerden op de 'Bible belt' met 387 geregistreerde

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

ziektegevallen. Tijdens deze epidemie werden 32 zwangeren besmet met rodehond. Dit heeft geleid tot 2 spontane miskramen en 11 kinderen met aangeboren afwijkingen. Hiervan voldeden 6 kinderen aan de criteria voor de diagnose CRS (*Hahné, 2009*). In 2013 brak nog een beperkte epidemie uit op een gereformeerde basisschool (*RIVM website*). Ook niet-gevaccineerde antroposofen en asielzoekers vormen een risicogroep (*RIVM website; Duszak, 2009*).

Natuurlijke infectie en daarmee CRS komt in de rest van de wereld nog steeds veel voor. Wereldwijd worden naar schatting jaarlijks 100.000 zuigelingen geboren met CRS. De aantallen zijn het hoogst in Afrika en Zuidoost-Azië waar de vaccinatiegraad het laagst is (*WHO Factsheet*).

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, meningoencefalitis, radiolucente botafwijkingen, icterus beginnend binnen 24 uur na de geboorte.

Cytomegalovirus (CMV)

De naam cytomegalovirus (CMV) is afgeleid van het gezwollen aspect van de geïnfecteerde cellen. De cellen hebben intranucleaire inclusions, omgeven door een halo ('uilenog-cellen'). Al in 1881 werden deze uilenogcellen beschreven in de nier van een doodgeboren kind, maar pas halverwege de twintigste eeuw werd het virus ontdekt. CMV behoort tot de groep van de herpesvirussen. Transmissie vindt voornamelijk plaats via direct contact met besmette lichaamsvloeistoffen, het is geen druppelinfectie. Evenals andere herpesvirussen blijft CMV na een primaire infectie latent in het lichaam aanwezig en kunnen reactivaties optreden. Infecties met CMV komen wereldwijd voor, met een lifetime prevalentie van vrijwel 100%. De infectie verloopt subklinisch of met een Pfeiffer-achtig beeld. Het virus verspreidt zich over alle organen. Het cytomegalovirus passeert de placenta met name tijdens een primo-infectie. Bij een re-activatie is deze kans veel kleiner. Besmetting tijdens of kort na de geboorte geeft zelden verschijnselen. Een congenitale infectie geeft een zeer divers klinisch beeld, variërend van een asymptomatische infectie tot een pasgeborene met meervoudige beperkingen. Doofheid en verstandelijke beperking kunnen ook pas in de loop van de eerste levensjaren pas duidelijk worden (*RIVM website; Malm, 2007*).

In Nederland komt een congenitale CMV-infectie voor bij 0.54% van de pasgeborenen (1 op de 200). Dit betekent jaarlijks dat ongeveer 1000 kinderen hiermee worden geboren, hiervan hebben 180 kinderen blijvende gevolgen. (*RIVM website; De Vries, 2011; Korndewal, 2015, 2016*).

Toxoplasma gondii

De *Toxoplasma gondii* is een eencellige parasiet die de infectieziekte toxoplasmose veroorzaakt. Het is over de hele wereld de meest voorkomende parasitaire zoönose. Vrijwel alle diersoorten en de mens kunnen besmet raken. Uitsluitend bij de kat-achtigen komt een stadium van de parasiet voor waarbij oöcysten (eitjes) gevormd kunnen worden, alle andere dieren en de mens zijn tussengastheren. Transmissie naar de mens vindt plaats door opname van de oöcysten via uitgescheiden feces van geïnfecteerde katten of ingestie van weefselcysten aanwezig in vlees (al dan niet onvoldoende verhit). In het menselijk lichaam vormt deze parasiet cysten, met name in de hersenen, retina en spierweefsel. Na een primaire infectie blijft de parasiet latent aanwezig in deze cysten. Bij immunestoornissen kan re-activatie optreden. In 1937 werd

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

de congenitale vorm beschreven. Alleen bij een primaire infectie tijdens de zwangerschap is er kans op een congenitale infectie.

Vandaar het advies aan zwangere vrouwen om contact met de kattenbak of tuinaarde te vermijden. Wereldwijd wordt de incidentie van congenitale toxoplasmose geschat op 1,5 per 1000 levendgeborenen (Torgerson, 2013).

Op latere leeftijd verworven toxoplasmose verloopt meestal mild, met lymfadenopathie, koorts en malaise. Infectie van de ogen is een belangrijke complicatie. Dit wordt vaak pas in een laat stadium herkend, waardoor in 25% van de gevallen ernstige blijvende schade aan het oog ontstaat (RIVM website; Dubey 2008; Weiss 2009, Bale 2009, Hoekstra 2011).

Diagnostiek

Bij het vermoeden van een intra-uteriene infectie is prenatale diagnostiek mogelijk. Met een echoscopisch onderzoek bij 20 weken van de zwangerschapsduur kunnen de hersenen en het hart en eventueel de ogen (cataract) in beeld gebracht worden. Het echoscopisch onderzoek biedt geen 100% zekerheid over de diagnose. Ook is PCR van amnionvocht mogelijk (virologisch/bacteriologisch onderzoek) (RIVM website). Er is discussie over het wel/niet testen tijdens de zwangerschap. Een foetale infectie kan worden aangetoond, maar er kan niet accuraat worden voorspeld of de foetus verschijnselen zal ontwikkelen. (Wang 2011) Voor congenitale CMV-infectie geldt bovendien, dat het onderscheid tussen primaire en secundaire infectie bij de moeder moeilijk te maken is. Het overgrote deel van de perinatale CMV infecties wordt veroorzaakt door secundaire infecties, waarbij latentie en reactivatie dus een rol spelen. Ook bij seropositieve moeders is transmissie aangetoond (Barbosa 2018).

Postnataal kan serologisch onderzoek, PCR of een kweek gedaan worden in bloed of urine van het kind (zie tabel, bron: RIVM website).

Voor postnataal onderzoek kan ook een hielprikkaart gebruikt worden. De hielprikkaart wordt bewaard tot 5 jaar na de geboorte.

Tabel 1: Diagnostische test per verwekker

| Verwekker | Diagnostische test |
|--------------|--|
| Rubella | Serum IgM of PCR, controle elke 3 maanden Een kind met CRS blijft langdurig besmettelijk (tot >1 jaar)! |
| CMV | Urine PCR of kweek < 3 weken postpartum Bij perinatale CMV-infectie wordt de urine na de 3e week positief |
| Toxoplasmose | Serum IgM, IgG, IgA of PCR |

Op latere leeftijd is het niet meer mogelijk om de diagnose 'congenitale infectie' met zekerheid vast te stellen. Er kunnen bij beeldvorming van de hersenen wel specifieke afwijkingen gevonden worden die hiervoor een aanwijzing kunnen zijn, evenals oogheelkundige afwijkingen.

Er zijn geen specifieke dysmorfe kenmerken of gedragskenmerken bij congenitale infecties. De patiëntengroep is heterogeen, de afwijkingen variëren al naar gelang het tijdstip in de zwangerschap waarop de infectie is opgetreden. Verschillende ziekteverwekkers kunnen globaal een vergelijkbaar beeld geven, maar er zijn ook opvallende verschillen. Vooral bij een combinatie van hepatosplenomegalie,

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

intracerebrale afwijkingen hartafwijking en afwijkingen aan visus en/of gehoor moet een congenitale infectie hoog in de differentiaaldiagnose staan (Miedema, 2008).

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose van congenitale infecties is zeer gevarieerd, afhankelijk van het klinisch beeld van de patiënt. Er dient in overleg met de klinisch geneticus per kenmerk gekeken te worden naar de mogelijke differentiaaldiagnoses. Bronnen die hiervoor gebruikt kunnen worden zijn: www.genetests.org en *Oxford Desk Reference; Clinical Genetics* van H. Firth. Let wel: de diagnose 'congenitale infectie' wordt gesteld op basis van de anamnese, klinisch beeld en uitsluiting van andere (genetische) oorzaken.

| Symptoom | Differentiaaldiagnose |
|--|--|
| Cataract (i.c.m. verstandelijke beperking) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Metabool (galactosemie, peroxisomale aandoening) <input type="checkbox"/> Stickler syndroom <input type="checkbox"/> DNA-repair syndromen <p><i>NB: ook ouderdoms-cataract komt voor bij patiënten met een congenitale infectie</i></p> |
| Hersenafwijkingen (i.c.m. verstandelijke beperking) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Macrocefalie (bij volwassenen): NF1, Fragiele X, Sotos, MPS, Macrocefalie-autisme syndroom. <input type="checkbox"/> Intracranieële calcificaties: CRS, virale of parasitaire intrauteriene infecties, tubereuze sclerose complex. |
| Ernstige doofheid | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Congenitale infectie, medicatie (aminoglycosides), hyperbilirubinemie, herseninfectie <input type="checkbox"/> Genetisch: syndromaal (35%): o.a. Waardenburg, Pendred, BOR, Treacher-Collins, Usher <input type="checkbox"/> Genetisch: niet-syndromaal (30%) |
| Hartafwijkingen | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Branched pulmonary artery stenosis: Williams syndroom, Alagille syndroom <input type="checkbox"/> Persistierend ductus arteriosus: Prematuriteit, Timothy syndroom, Char syndroom |

Algemene gezondheidsproblemen bij congenitale infecties

Een primaire infectie veroorzaakt meer schade dan een secundaire infectie en hoe vroeger in de zwangerschap hoe meer schade. Naast spontane abortus of doodgeboorte (IUVD) is er een hoge mortaliteit bij de geïnfecteerde pasgeborenen t.g.v. onder andere leverfalen, bloedingen, intravasculaire stollingsstoornissen en secundaire bacteriële infecties.

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

Verschijnselen van congenitale infecties kunnen echter pas maanden tot jaren na de geboorte bekend worden. Soms is er sprake van een progressief ziektebeeld, zoals gehoorverlies of auto-immuunziekten. Ook kunnen de verschijnselen pas in een latere ontwikkelingsfase aan het licht komen, zoals een verstandelijke beperking of gedragsproblemen. De belangrijkste gezondheidsproblemen doen zich voor in de hersenen, het hart, het oog en het oor.

Tabel 2: percentage mortaliteit en asymptomatisch bij geboorte

| Verwekker | Mortaliteit neonataal | Asymptomatisch bij de geboorte |
|--------------|-----------------------|--|
| Rubella | 10-25% | tot 50% |
| CMV | 5-10% | 85-90% waarvan 10-20% later wel afwijkingen |
| Toxoplasmose | tot 30% | 75-90% na enkele jaren nog slechts 10-20% |

Er is een globale indeling van de verschijnselen te maken n.a.v. de fase waarin deze opgemerkt worden:

- **Neonataal** (voorbijgaande of blijvende verschijnselen bij de pasgeborene)
Bij de pasgeborene kan een micro- of macrocefalie aanwezig zijn. Er zijn soms tekenen van een meningo-encefalitis, zoals lethargie of een bomberende fontanel. Ook kan er hyper- of hypotonie optreden, en convulsies met EEG-afwijkingen. Bij beeldvorming ziet men witte-stof afwijkingen (vertraagde myelinisatie, periventriculaire leucomalacie) en verkalkingen van de hersenen, secundair aan vaatschade. Een verstandelijke beperking ontstaat bij 20-65% van de pasgeborenen met neurologische verschijnselen (*Hoekstra, 2011; Bale, 2009; Ledger, 2008*).
Blueberry muffin uitslag is een klassiek beeld (m.n. bij CRS en CMV infecties) met niet-wegdrukbare, blauwgrijze/blauwrode papels of maculae onder de huid. Dit wordt veroorzaakt door extramedullaire hematopoïese (*Bale, 2009*). De huidafwijking kan karakteristiek al enkele uren na de geboorte ontstaan en 48 uur tot enkele weken na geboorte blijven bestaan (*Richtlijn CMV infectie, postnataal beleid; 2014*).
- **Late onset** (in de loop van het eerste levensjaar optredende verschijnselen)
Het gehoorverlies kan progressief of fluctuerend zijn in de eerste levensjaren. Er zijn onderzoeken waarin het gehoor pas na het 6e jaar verslechterd. Plotseling ontwikkelt zich een matig tot ernstig perceptief gehoorverlies. Gehoorverlies is vaak het enige kenmerk van een congenitale infectie. Oogafwijkingen kunnen aangeboren zijn, ofwel na jaren pas optreden of toenemen in de tijd. Glaucoom ontstaat voornamelijk i.c.m. andere oogafwijkingen, zoals microphthalmie en caratact; de incidentie ligt tussen de 2-15%. Glaucoom kan in de tienerjaren al ernstige visusstoornissen en blindheid veroorzaken. Vaak hebben personen met congenitale ooginfecties ook stijve, kleine pupillen en een nystagmus. Pigmentaire retinopathie kan zich tijdens het hele leven ontwikkelen of progressie vertonen (*Mets, 2008*).

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

- Delayed (verschijnselen treden op pas jaren tot decennia na de geboorte)
De mobiliteit neemt in de loop van het leven af: het uithoudingsvermogen neemt af, de houdingsafwijkingen (26%: scoliose, kyphose, lordose) nemen toe. Waarschijnlijk is dit grotendeels secundair aan de neurologische stoornissen.

Specifieke gezondheidsproblemen bij elke congenitale infectie

Rubella

De kans op CRS bij een infectie in week 2-10 is ongeveer 90%, met vooral oog-, hart- en hersenafwijkingen. Bij een infectie in week 11-18 is er 34% kans op afwijkingen, vooral doofheid en hersencalcificaties. Bij een infectie na de 18e week is er slechts een heel klein risico op permanente schade, vooral gehoorverlies (*Bale, 2009*). Het mortaliteitsrisico bij rubella encefalitis bij pasgeborenen ligt tussen de 0 en 20% (*Tyor, 2014*).

□ Neonataal:

Doofheid is het meest voorkomende en vaak enige verschijnsel (60% van de patiënten).

Cataract is vaak aangeboren en kan na de geboorte progressief zijn. Er zijn echter ook enkele rapporten die beschrijven dat het cataract na de geboorte spontaan gedeeltelijk of geheel zou oplossen.

De meest voorkomende hartafwijkingen zijn een stenose van de a. pulmonalis (12%) en/of een persisterende ductus Botalli (20%). De pulmonaalstenose verdwijnt meestal spontaan in eerste jaar, maar is soms blijvend of progressief. De open ductus Botalli is geassocieerd met prematuriteit. Incidenteel worden andere afwijkingen gezien: een ASD, VSD, coarctatio aortae of een complete tetralogie van Fallot (*Oster, 2009; Tian 2010; Reef 2000*).

Verder kunnen radiolucente botafwijkingen zichtbaar zijn (atrofie, holtevorming bij 5-50%). Deze verdwijnen binnen enkele weken na de geboorte (*Duszak, 2009*).

□ Delayed:

De meest voorkomende late-onset ziekte is diabetes mellitus type 1. Follow-up studies lieten zien dat 20% van de kinderen DM ontwikkelde tussen de 20-30 jaar. Kinderen met CRS hebben dus een 50 maal hogere kans op DM dan de algemene populatie. In verschillende onderzoeken werden bij 20% van de kinderen met CRS auto-antilichamen gevonden tegen de eilandjes van Langerhans. Waarschijnlijk is de pancreas in utero een doelorgaan voor het rubella virus, waarbij antilichamen gevormd worden die ook de eilandcellen pathologisch veranderen. Diabetes mellitus kan zich tot latere leeftijd nog ontwikkelen (*Munroe 1999, O'Donnell 1991, Banatvala 2004*).

In 20-40% van de patiënten met het CRS circuleren auto-antilichamen tegen de schildklier, circa 5% van de CRS-patiënten ontwikkelt daadwerkelijk een schildklierziekte in de tienerjaren. Het kan gaan om hyperthyreoidie, hypothyreoidie of auto-immuun thyreoiditis. Er zijn enkele gevallen bekend van de combinatie van diabetes én schildklier dysfunctie (*Sever 1985*).

De seksuele ontwikkeling kan verstoord verlopen: bij 50% van de kinderen met CRS zou sprake zijn van een verlate seksuele rijping met een menarche >15 jaar. Dit betrof overigens allen kinderen met een verstandelijk beperking. Tevens menstruele problemen (irregulaire menstruele cyclus, premenstrueel syndroom) bij 60% van de vrouwen en een vroege menopauze < 40 jaar bij 10-72% van de vrouwen (*Munroe 1999, Forrest 2002*).

Osteoporose komt voor bij 7% (bij CRS) welke gediagnosticeerd werd op de leeftijd van 20-40 jaar, mogelijk door te weinig lichaamsbeweging en UV-licht, vroege menopauze en groeihormoondeficiëntie of een combinatie hiervan (*Munroe 1999*).

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

Hypertensie en arteriosclerose treden in de loop van het leven op, voornamelijk als gevolg van vaatwandschade. Pulmonale hypertensie kan optreden met klachten van kortademigheid en cyanose. Als er tevens een rechts-linksshunt is (bij een VSD, ASD, of open ductus Botalli) kan het Eisenmenger-syndroom optreden: veneus bloed komt dan in de grote circulatie. Secundair hieraan kan polycythaemie optreden. Aortaklep-sclerose werd op 60-jarige leeftijd gevonden bij 68%; bij de algemene populatie is dit op deze leeftijd bij 29% aanwezig (Oster, 2009).

Psychische stoornissen en gedragsproblemen komen bij CRS bij 40-50% voor. Depressieve episodes komen veel voor, met een piek in de derde decade van het leven. Ook angststoornissen en psychoses komen vaak voor. Bij de analyse van psychiatrische problemen en gedragsproblemen moet zowel rekening worden gehouden met de (ernstige) verstandelijke beperking als met de beperkingen van visus en gehoor. Een verstandelijke beperking wordt in ongeveer één derde (37%) van de mensen met CRS gezien (Chauhan, 2016). Autisme of autistische kenmerken zijn gevonden bij 5-15% van de mensen met CRS (Hwang, 2010), maar onduidelijk is of dit direct veroorzaakt wordt door hersenschade door het rubella virus, of door de deprivatie vanwege doofblindheid. Ook bij de veelvoorkomende slaapproblemen is dit niet bekend. Er zijn wel aanwijzingen dat gedragsproblemen vaker voorkomen bij personen met CRS dan bij personen die doofblind zijn door een andere oorzaak. Er zijn onderzoeken die wijzen op een associatie tussen congenitale infecties en schizofrenie (Brown, 2010).

Progressieve rubella-panencephalitis (PRP) is een zeldzame complicatie van rubella die zich manifesteert als een langzaam progressieve neurologische aandoening met degeneratie en atrofie van cerebrum en cerebellum. Er zijn 20 casus beschreven, waarvan 18 bij CRS. Mogelijk oorzaak: reactivatie van virus en immuuncomplex-gemedieerde schade aan de vaatwanden. Er is een lange latente periode van 8-19 jaar. De ziekte lijkt op subacute scleroserende panencephalitis die wordt veroorzaakt door een chronische mazeleninfectie. Het beeld begint subtiel: eerst specifieke gedragsveranderingen en mild verlies van cognitieve functies. Daarna volgt toenemend neurologisch verval, progressieve dysarthrie en uiteindelijk spraakverlies, progressieve dementie, cerebellaire ataxie, spasticiteit en spierzwakte. Epilepsie komt voor, soms in de vorm van myoclonieën. De dood volgt gewoonlijk binnen 2 -10 jaar. PRP is niet curatief behandelbaar (Jan, 1979; Berg, 1977; Garg, 2002).

CMV

□ Neonataal:

De meest voorkomende afwijkingen na de geboorte zijn geproportioneerde dysmaturiteit (50%), microcefalie (50%), petechiën of purpura (76%), trombopenie of anemie, hepatosplenomegalie of transaminase stijging (60%), geconjugeerde hyperbilirubinemie met icterus (67%) en afwijkingen op beeldvorming cerebrum (o.a. cerebrale calcificaties).

- Complicaties van een congenitale infectie met het CMV die kunnen optreden tussen geboorte en zesjarige leeftijd zijn gehoorverlies, visusstoornissen, psychomotorische retardatie en epilepsie. Bij kinderen die worden geboren met symptomen bij de geboorte komt dit voor bij 40-60% en bij asymptomatische kinderen 13-15%. Het meest voorkomend is sensoneuraal gehoorverlies.

Toxoplasmose

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

- Neonataal:
Chorioretinitis (soms als solitaire afwijking) kan bij de geboorte aanwezig zijn, maar ook pas jaren later ontstaan (*Kortebeek, 1999; Meenken, 1995; Wilson, 1980*). Het vaatvlies en het netvlies raken beschadigd door ontsteking en neovascularisatie, met als gevolg complicaties zoals maculaoedeem, cataract, glaucoom, neuritis optica en zelfs ablatio van de retina. Chorioretinitis kan enkel- of dubbelzijdig voorkomen, het kan eenmalig zijn of chronisch/recidiverend. Wanneer kinderen groter worden, valt vaak op dat de oogjes klein zijn en niet meegroeien met de rest van het lichaam, zogeheten microftalmie.
- Delayed:
Hypothalamische disfunctie komt voor bij 1/3 van de kinderen met congenitale toxoplasmose die symptomatisch waren bij geboorte. Visusstoornissen tengevolge van de neonataal beschreven afwijkingen, microcefalie, psychomotorische retardatie, gehoorverlies en epilepsie.

Tabel 3: neonatale, late onset en delayed verschijnselen.

| | Rubella (Duszak, 2009) | CMV (Malm, 2007) | Toxoplasmose (Weiss, 2009) |
|---|---|--|---|
| Neonataal voorbijgaand | | | |
| Algemeen: □ Koorts, malaise, meningo-encephalitis (lethargie, bomberende fontanel, onrust) abnormale spiertonus, convulsies, hepatospleno-megalie 50-77% | | hepatosplenomegalie 40-60% hypotonie/lethargie 30% slechte zuigreflex 20% | CSF afw 60-65% anemie 20-50% trombocytopenie 40% koorts 40% huiduitslag 25% |
| Hepatitis | 5-10% | 40-70% | 40-60% |
| Petechiën/purpura: | 20-50% 'blueberry muffin' | 60-80% 'blueberry muffin' | 20-25% |
| Neonataal blijvend | | | |
| Algemeen: □ Gewicht < 2500g: 35-55% □ Prematuriteit: < 20-35%. □ Neurologische verschijnselen □ Urogenitale afwijkingen | microcefalie hartafwijkingen 45% botafwijkingen 5-50% Retentie v/d testis 20% | microcefalie 35-50% dysmaturiteit 40-50% | macrocefalie 30-70% (tgv. hydrocefalus) microcefalie 20% intracraniele calcificaties 50-85% epilepsie 20-40% |
| Oogafwijkingen: 80-85% | cataract 20-85% dacryostenosis, corneaafwijkingen, glaucoom, iris-afwijkingen, synechiae, "Salt en | cornea opacities, chorioretinitis, aanlegstoornissen van de n.opticus 10-15% sensorineuraal gehoorverlies 35% (bilat 71%) | chorioretinitis 85-95% indien behandeld: 30% microftalmie 20% |

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

| | | | |
|---|--|---|---|
| | pepper" retinopathie (22%) Opticusatrofie, Microphthalmie (10%) | Zeldzaam: cyclopie, anophthalmie, ascites, cardiomyopathie, myocarditis, ventriculaire tabulaties, enterocolitis | |
| Late onset | | | |
| Perceptief gehoorverlies (enkelzijdig of dubbel, mild tot ernstig) | 80% tot 96% NB: 80% doofblind bij CRS | 20-30% epilepsie 5-10% afw intracraniaal 70% | 20 - 30% |
| Algemeen: <input type="checkbox"/> Pigmentaire retinopathie, glaucoom | Cataract | | chorioretinitis |
| Delayed | | | |
| Alg neen: <input type="checkbox"/> Psychomotore retardatie, epilepsie <input type="checkbox"/> Microcephalie / hydrocephalus <input type="checkbox"/> Slaapstoornissen <input type="checkbox"/> Gastro-intestinale verschijnselen <input type="checkbox"/> Groeiachterstand <input type="checkbox"/> Panhypopituitarisme <input type="checkbox"/> Mobiliteitsproblemen, osteoporose <input type="checkbox"/> Hartafwijkingen: hypertensie, <input type="checkbox"/> arteriosclerose, pulmonale hypertensie <input type="checkbox"/> Secundaire levercirrhose | Diabetes mellitus (tot 20% op 35 jaar) Schildklierdysfunctie (tot 5% in tienerjaren) Aortaklepsclerose 68% op 60-jarige leeftijd | gehoorsverlies 50-60% visusstoornissen (CVI) 15-20% strabismus 25-30% chorioretinitis 20% verstandelijke beperking 50-55% epilepsie 20-25% gebitsafwijkingen 25- 30% | epilepsie 80% verstandelijke beperking 90% sensorineuraal gehoorsverlies 15% groeiaachterstand & endocriene afwijkingen (hypothalamopituitaire dysfunctie) |
| Spastische diplegie of quadriplegie | 10-15% | 15-30% | 30-70% |
| Psychiatrie & gedragsstoornissen: <input type="checkbox"/> Stemmingsstoornissen/angst/psychoses <input type="checkbox"/> Autistiform gedrag | 40-50% - 5-15% | | |

Behandeling

Rapporten over postnatale behandeling zijn niet eenduidig.

- De behandeling van CRS is met name ondersteunend. Er is geen specifieke antivirale behandeling. Bij asymptomatische pasgeborenen is visus- en gehoorscreening aanbevolen.
- Bij toxoplasmose wordt behandeld met pyrimethamine en sulfadiazine, steeds gecombineerd met folinezuur. Bij behandeling gedurende 1 jaar is er een betere neurologische, cognitieve, oculaire en

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

audiologische uitkomst (McLeod 2006). Bij een onverklaarde hydrocefalus moet men nagaan of er een toxoplasmose infectie kan zijn. Behandeling daarvan kan verdere schade voorkomen. Verder valt het te overwegen om een glucocorticoid toe te voegen aan de behandeling bij kinderen met verhoogd eiwit in liquor of bedreigde visus. (McAuley 1994).

Het is mogelijk om te behandelen tijdens de zwangerschap. Optimaal is behandelen (met spiramycine, eventueel gevolgd door pyrimethamine-sulfonamide) binnen 3 weken na seroconversie van moeder. Hiermee wordt de oddsratio voor het ontwikkelen van neurologische afwijkingen verlaagd naar 0,24 (Cortina-Boria 2010). Ook bij behandelen vanaf 3 weken tot 8 weken na seroconversie is de transmissie naar de foetus verminderd. Behandelen na 8 weken lijkt geen gezondheidswinst voor het kind meer op te leveren.

- Bij een klinisch manifeste CMV-infectie behandelt men met ganciclovir of valganciclovir in de eerste vier weken na geboorte voor de duur van zes maanden (Kimberlin 2015). Dit zou het aantal intracraniale calcificaties verminderen en mogelijk daarmee de neurologische ontwikkeling bevorderen. Er zijn ook aanwijzingen dat behandeling het verlies van visus en gehoor beperkt, ook bij asymptomatische kinderen. Er loopt een RCT om dit te onderzoeken (Park studyrecord). Tevens zijn er aanwijzingen dat bij kinderen met chorioretinitis behandeling met ganciclovir of foscarnet intravitreaal de oculaire uitkomst zou kunnen verbeteren. Mede omdat de penetratie van oraal of intraveneus gegeven medicatie onvoldoende is in het oog (Oschman 2013, Tawse 2014). Behandeling tijdens de zwangerschap is nog niet mogelijk, o.a. vanwege teratogene effecten (Vossen, 2014; Hoekstra, 2011; Bale, 2009; Malm, 2007; McLeod, 2009; Leung, 2003).

Healthwatch

Er bestaat nog geen officieel healthwatchprogramma voor personen met congenitale infecties. Vanuit Bartiméus is al in 2004 een literatuurstudie naar gedaan naar de medische gevolgen van een congenitale rubella infectie (Kingma, 2004). Het vastleggen van een uitgangssituatie is extra van belang, omdat blijkt dat de schade progressief kan zijn. Hieronder enkele aanbevelingen voor follow-up. Deze aanbevelingen zijn nadrukkelijk niet evidence based.

Bij de diagnose:

- Infectiediagnostiek: serologie of PCR
- Algemeen lichamelijk onderzoek: lengte, gewicht, schedelomtrek, harttonen
- Bloedonderzoek: bloedbeeld, leverfunctie, nierfunctie, schildklier, glucose
- Audiologisch onderzoek
- Consult oogarts / visusonderzoek bij gespecialiseerd centrum
- Consult cardioloog (vooral bij CRS)
- Consult neuroloog + EEG; op indicatie CT/MRI cerebrum

Daarna:

Jaarlijks herhalen gedurende het hele leven:

- Anamnese: gericht vragen naar visus en gehoor, motorisch en cognitief functioneren, epilepsie, gastrointestinale klachten, psychiatrische symptomen of gedragsproblemen.
- Lichamelijk onderzoek: gewicht, bloeddruk, harttonen.
- Bloedonderzoek: Hb, leverfunctie, nierfunctie, schildklier, glucose, bloedvetten

Elke 3 jaar:

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

- Controle visus en gehoor
- Controle cardioloog en/of ECG op indicatie
- Controle neuroloog / epileptoloog op indicatie
- Botdichtheidsmeting (DEXA) op indicatie (klachten bij CRS vanaf 20^e jaar)

Een Arts Verstandelijk Gehandicapten (AVG) kan een belangrijke bijdrage leveren aan de ontwikkeling en begeleiding van symptomatische mensen die zijn besmet met een congenitaal virus.

Juist op het gebied van psychomotore retardatie, gedrag, sociale begeleiding en epilepsie hebben zij de benodigde ervaring. Om die reden wordt dan ook sterk geadviseerd een Arts Verstandelijk Gehandicapten aan het behandelteam toe te voegen.

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

Literatuurlijst

Rubella:

- Berg BO. Progressive Rubella Panencephalitis. *Epilepsia* 1977;127 (2): 134
- Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet*. 2004 Apr 3;363(9415):1127-37.
- Chauhan N, Sen MS, Jhanda S, Grover S. Psychiatric manifestations of congenital rubella syndrome: A case report and review of literature. *J Pediatr Neurosci*. 2016 Apr-Jun;11(2):137-9. doi: 10.4103/18171745.187643.
- Diamani A, Pietrobattista A, Bevivino E, De Angelis P, Calce A, Dall'Oglio L, Gambarara M. Duodenal Stenosis, a new finding on congenital rubella syndrome: Case description and literature review. *J of Infection* (2006); 53: e207-e210
- 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 21; 177 (11-12):664-7.
- Garg R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 63-70
- Hahné S et al. Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Sep; 28(9): 795-800
- Hwang S, Chen Y. Congenital Rubella Syndrome with Autistic Disorder. *J Chin Med Assoc* Feb 2010; Vol 73(2): 104-107
- Jan J, Tingle A, Donald G, Kettys M, Buckler W, Dolman C. Progressive Rubella Panencephalitis: clinical course and response to 'Isoprinosine'. *Dev Med and Child Neurology*, 1979; 21: 648-652
- Kingma-Thijssen JL. Literatuurstudie naar de medische gevolgen van de congenitale rubella infectie: Het congenitale rubella syndroom Health watch programma. Intern document Bartimeus, februari 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. Un update on Cardiovascular Malformations in Congenital Rubella Syndrome. *Birth Defects Research (Part A)* 88: 1-8 (2010)
- Reef SE et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):85-95.
- RIVM website LCI Richtlijn Rodehond 2015. www.rivm.nl
- Sever JL, South M, Shaver KA. Delayed manifestations of congenital rubella. *Reviews of infectious diseases*; 101, suppl 1, March-April 1985: 164-169
- Shetty G, Kalyanshetti R, Khan H, Hegde P. Blueberry muffin rash at birth due to congenital rubella syndrome. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. 2013;14(3):73-5.
- Tian C, Ali SA, Weitkamp JH. Congenital Infections, Part I: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes Simplex. *NeoReviews* Aug 2010, 11 (8)
- WHO Factsheet Rubella, reviewed March 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/en
- WHO Recommended Standards for Surveillance of Selected Vaccine-Preventable Diseases. WHO / Vaccines&Biologicals / 03.01. WHO, Geneva, 2003.

Cytomegalovirus:

- Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infections. *Semin Perinatol* 31: 10-18, 2007.
- Alhfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in literature. *Scand J Infect Dis* 31: 443-457, 1999

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

- Barbosa NG, Yamamoto AY, Duarte G, et al. Cytomegalovirus Shedding in Seropositive Pregnant Women From a High-Seroprevalence Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clin Infect Dis* 2018; 67:743.
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: 355-363
Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933.
- Korndewal et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: Seroprevalence, risk factors, and implications. *J of Clinical Virology*. 2015 (63); 53-58
- Korndewal et al. Disease burden of congenital cytomegalovirus infection at school entry age: study design, participation rate and birth prevalence. *Epidemiol Infect*. 2016 (144); 1520-1527.
- 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
Oschman A, Murthy V, Kollipara R, et al. Intravitreal ganciclovir for neonatal cytomegalovirus-associated retinitis: a case report. *J Perinatol* 2013; 33:329.
- Richtlijn congenitale cytomegalovirus infectie (postnataal beleid), november 2014
Park A. Randomized controlled trial of Valganciclovir for Asymptomatic Cytomegalovirus Infected Hearing Impaired Infants (ValEAR). Study record Detail. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03107871>
- Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of Long-Term Longitudinal Follow-up. *Pediatrics* 1980; 66: 758-762
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus and Newborn Infant. *Clinical Microbiology Reviews* Oct 2002: 680-715
- RIVM website LCI Richtlijn CMV-infectie 2015. www.rivm.nl
- Shan R, Wang X, P. Fu. Yonsei. Growth and Development of Infants with Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Med J* 50(5): 667-671, 2009
Oschman A, Murthy V, Kollipara R, et al. Intravitreal ganciclovir for neonatal cytomegalovirus-associated retinitis: a case report. *J Perinatol* 2013; 33:329.
- Vries de JJC et al. Congenital CMV infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors, *J Med Virol* 2011 (83); 1777-1782
Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e11.
- Wieringa JW et al. Congenitale CMV-infecties. *NTvG*. 2013;157: A6250

Toxoplasmose:

- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med* 2010; 7.
Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitology* 38 (2008): 1257-1278
- Hoekstra F et al. Congenitale toxoplasmose: ernstige oculaire en neurologische complicaties. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011; 155:A2853
- kinderneurologie.eu Congenitale toxoplasmose
McAuley J, Boyer KM, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18:38.

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)

- McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1383.
- 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, van Schooneveld MJ, Delleman WJ, Kinds G, Rothova A. Long-term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *British Journal of Ophthalmology* 1995; 79: 581-584
 - RIVM website LCI Richtlijn Toxoplasmose, 2009. www.rivm.nl
 - Torgerson PR et al. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013 Jul 1; 91(7): 501-8.
 - Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A History of clinical observations. *Int J Parasitology* 39 (2009): 895-901
 - Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of Adverse Sequelae in Children Born with Subclinical Congenital Toxoplasmosis Infection . *Pediatrics* 1980; 66: 767- 774

Congenitale infecties in het 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
- Miedema CJ, Tjhie HT. Neonatale diagnostiek van congenitale infecties. *Tijdschrift voor infectieziekten* vol. 3 nr. 1 - 2008: 17- 23
- Verboon-Macielek MA, Gerards LJ, Stoutenbeek Ph, van Loon AM. Congenitale infectie: serologische diagnostiek bij de moeder niet altijd afdoende. *NTVG* 2001, 27 januari; 145(4)
- Vossen ACTM. Virale infecties in de zwangerschap met risico voor het kind. *NTVG* 2014; 158

Congenitale infecties: rubella, cytomegalie en toxoplasmose

H. Hoving, N. Versleijen, A. Kattentidt (juni 2010)

Revisie: A. Maat-Kievit en J. Thijssen (2012); S. Langezaal, N. Remeus, S. de Rooy en M. van den Born (2016)

A. Kanninga en M. Nelis (2020)