

CMV-Infektionen im Kindes und Jugendalter



Therese Popow-Kraupp
Klinisches Institut für Virologie
Medizinische Universität Wien

CMV: Übertragung

Direkter Kontakt mit Körperflüssigkeiten:

Urin, Speichel, Tränen, Blut, Harn, Genitalsekrete, Muttermilch

Transplantate, Blutprodukte

Transmission: pränatal (diaplazentar)

perinatal (Zervixsekret)

postnatal (Muttermilch)



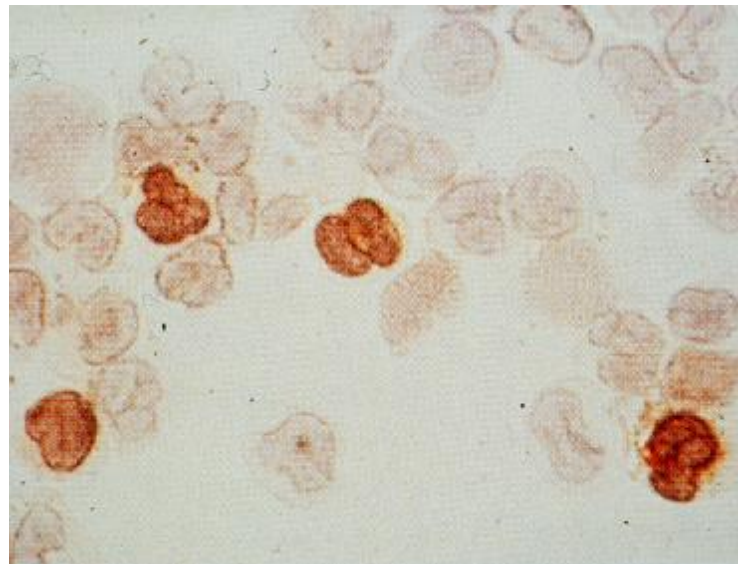
CMV-Infektion: Pathologie u. Pathogenese

Primäre Zielzellen: Epithelzellen (Speicheldrüse)

Endothelzellen → Intranukleäre EK



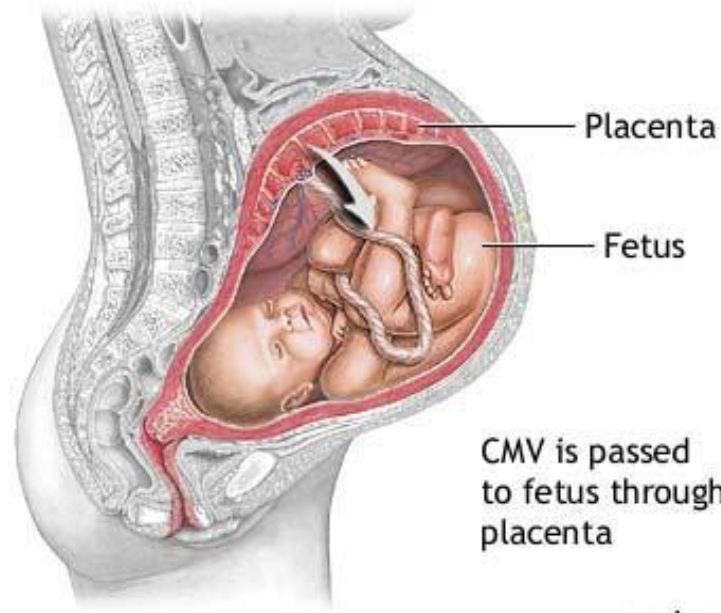
Neutrophile Granulozyten
(zellassozierte Virämie)





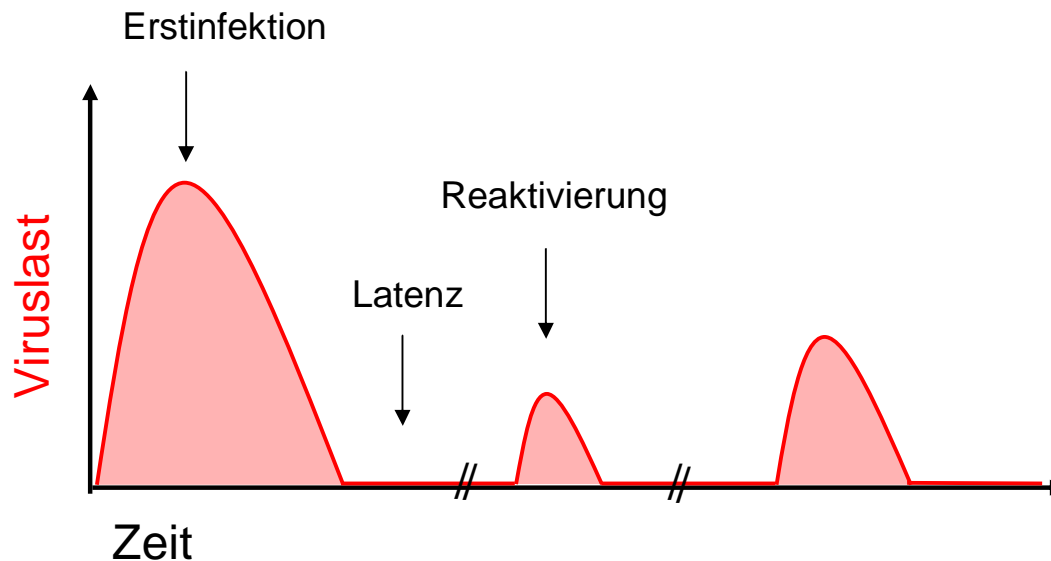
Epithel- u. Endothelzellen verschiedener Organe
(Epithelzellen d. Nierenkanälchen u. Sammelrohre,
d. Gallengänge, Bronchialepithelzellen und
Alveolardeckzellen, Gefäßendothelzellen,
CD34⁺ Knochenmark-Zellen)

Bei Gravidität:



CMV is passed
to fetus through
placenta

Infektion mit dem CMV



Nicht produktive (latente) Infektion

Vorläuferzellen der myelopoet.
Reihe (CD34 / CD33)
Monozyten (CD33 / CD15 / CD14)
Unreife DCs

Produktive Infektion

Makrophagen
Endothelzellen
Epithelzellen
Reife DCs
u. viele andere?

Die latente Virusinfektion: CMV

- Keine Viruselimination
- Immun-Evasionsmechanismen
- Etablierung der Viruslatenz

Klinischer Verlauf der Erstinfektion und der Reinfektion:
Symptomatisch – Asymptomatisch bestimmt durch

Immunantwort:

- Schützt vor der Erkrankung - **NICHT** vor der Infektion

Klinische Manifestationen der CMV-Infektion

Immunkompetent:

asymptomatisch / unspezifisches virales Syndrom (I.M.)

Immun- inkompetent:

intra-uterin Infizierte: asymptomatisch bei Geburt (90%)
chron. persistierende Infektion mit Spätfolgen (5-15%)
symptomatisch bei Geburt (10%)

Frühgeborene (< 32.G.W.): sept. Erkrankungsbild

Transplantatempfänger: symptomatisch (Fieber, Hepatitis etc)
chron. persistierende Infektion: Vasculopathie,
Abstoßung

Patienten mit Immundefizienzsyndromen: Organmanifestationen

CMV: Symptomatik der Primärinfektion

(Immunkompetente)

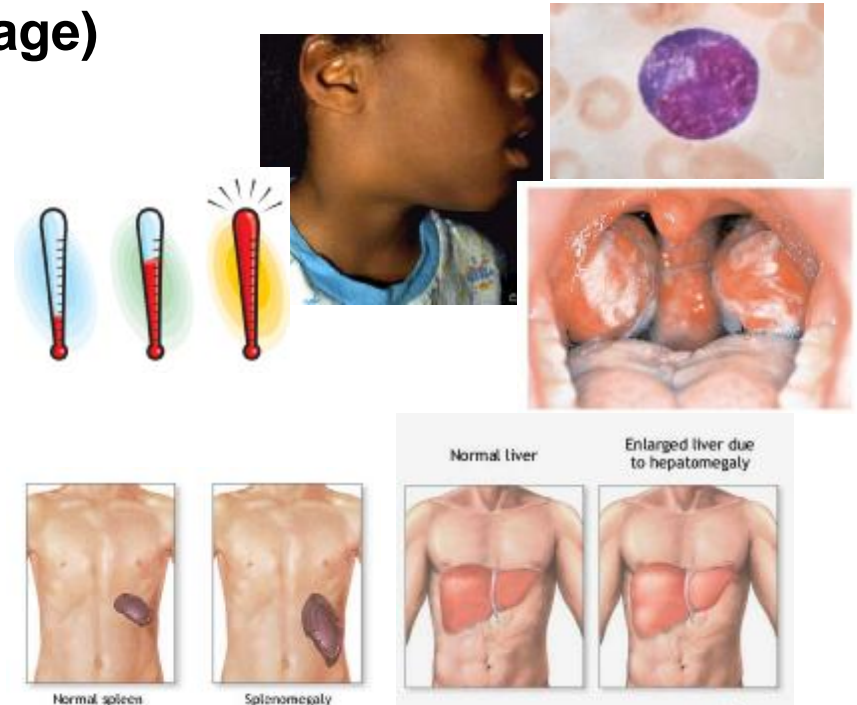
- lange Inkubationszeit (20 - 60 Tage)
- Klinisch unauffällig (>90%)

- Mononukleose-ähnliches Syndrom
 - Fieber
 - atypische Lymphozyten
 - Lymphadenopathie

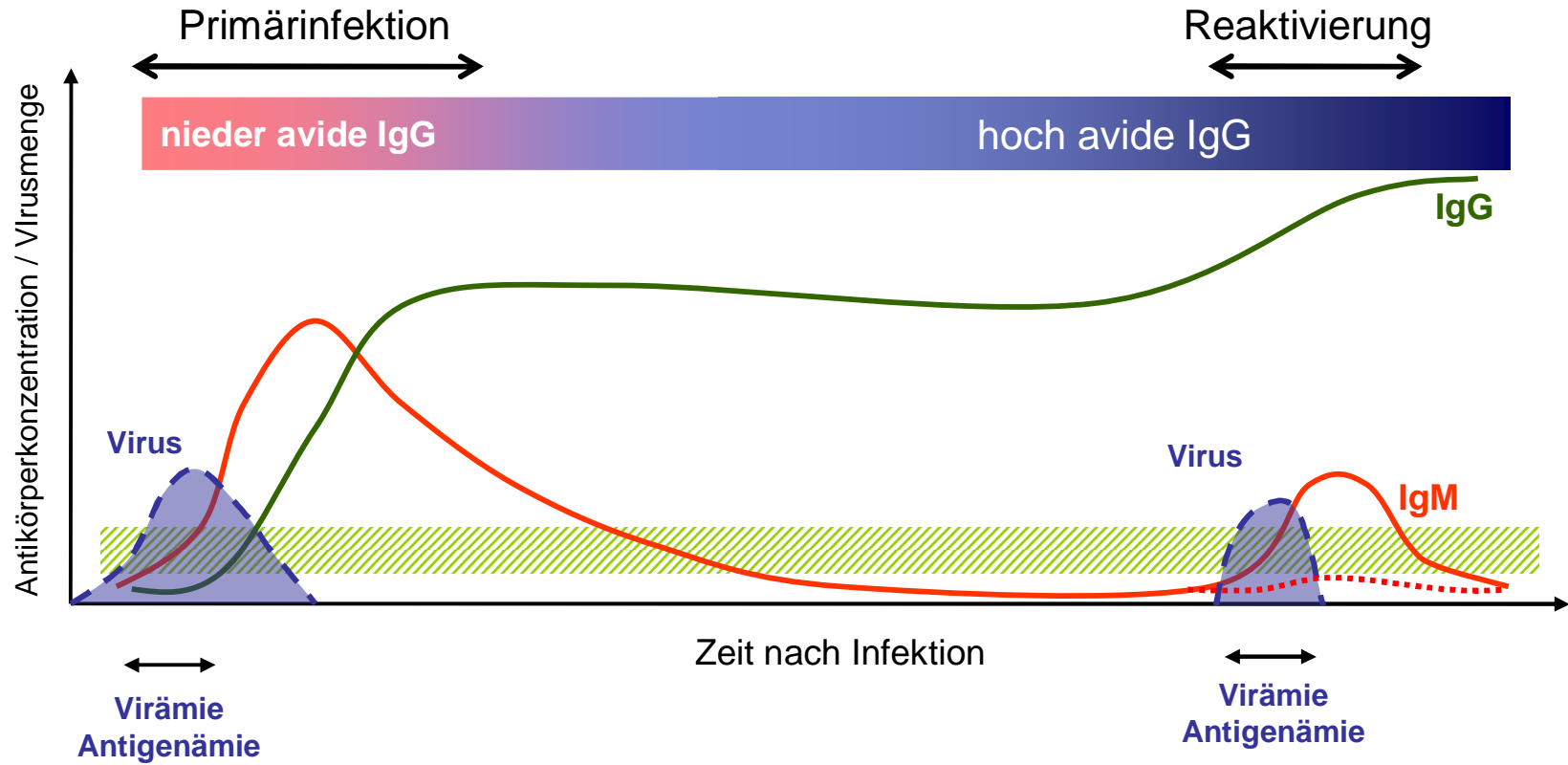
- Splenomegalie, Hepatitis

- Selten

- Myokarditis, neurologische Symptome, Pneumonie, thrombozytopenische Purpura, Anämie, Retinitis



Diagnose der CMV Infektion / Reaktivierung

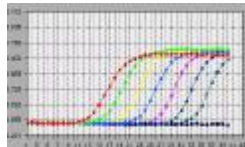


Direkter Virusnachweis

spezifische Antikörper

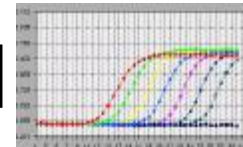
Direkter Virusnachweis

PCR



ELISA

PCR



CMV Infektion in der Schwangerschaft



0.2 – 2.4% (MW: 0.7%) aller Lebendgeborenen sind kongenital infiziert

Primärinfektion: 0.2 – 1% seronegativer Frauen

intrauterine Übertragung: 24 -75% (Median: 40%)








bei Geburt klinisch auffällig: 10%

Reaktivierte Infektion: 10 – 30% seropositiver Frauen

intrauterine Übertragung: 1 -3%

klinisch auffällig: 0 -1% (exogene Reinfektionen ?)

CMV Primärinfektion in der Schwangerschaft: Häufigkeit

USA		1%	Stagno et al., 1995
UK		0,3%	Peckham et al., 1983
Kanada		0,4%	Larke et al., 1980
Schweden		0,5%	Ahlfors et al., 1999
Deutschland		0,2%	Scholz et al., 2000
Österreich		0,2%	Halwachs-Baumann et al., 2000
Italien		0,5%	Barbi, 1998

Wichtigster Risikofaktor:
Häufiger und langer Kontakt mit kleinen Kindern
(Adler SP, 1988)





CYTOMEGALIEVIRUS Infektion in der Schwangerschaft 1995-2007

	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon	Gesamt
Gesamt	6	6	5	17
Rückmeldungen	3	5	4	12
Sichere Infekt.	2	6	3	11
Primärinfektionen	2	4	2	8
Abbruch / IUFT*	2	1	0	3
Komplikationen*	2	1	0	3
Kind-Sono/Auffälligkeiten**	1	1	4	6

*

- Sectio, missfärbiges Fruchtwasser
- 12. SSW Fehlgeburt
- 7. SSW Schwangerschaftsabbruch
- 4. u 8. SSW Blutungen
- Schwangerschaftsabbruch
- 5. u 7. SSW Blutungen

**

- intracerebrale Verkalkungen, erweiterte Ventrikel
- erweiterte Gefäße der Stammganglien in der Sono, normale Entwicklung bis zum 2.LJ
- intracerebrale Verkalkungen, tonische Anfälle, BNS Anfälle
- schlechte Sauerstoffsättigung, Pfortnerkrampf
- Mikrocephalie, Ventrikulomegalie
- Schädel Sono: candle sticks, Thrombopenie

Clinical and laboratory findings in infants with symptomatic congenital HCMV infection

	% With Abnormality
Clinical Abnormality	
Small for gestational age	50
Petechiae	76
Jaundice	67
Hepatosplenomegaly	60
Microcephaly	53
Lethargy/Hypotonia	27
Seizures	7
Laboratory Abnormality	
Hepatocellular damage (ALT >80U/L)	83
Thrombocytopenia (<100 x 10 ³ /mm ³)	77
Conjugated hyperbilirubinemia (>2 mg/dl)	81
Increased CSF protein (>120 mg/dl)	46

Modified from Boppana et al., *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992
ALT, alanine transaminase; CSF, cerebrospinal fluid



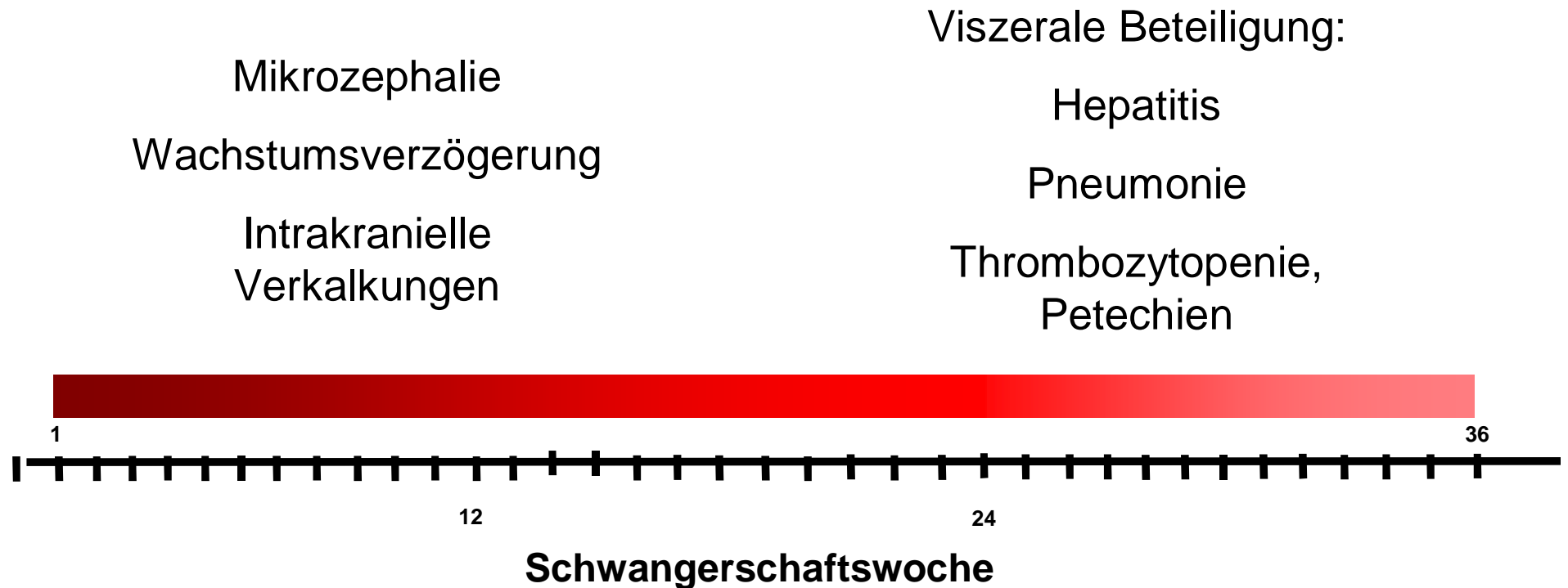






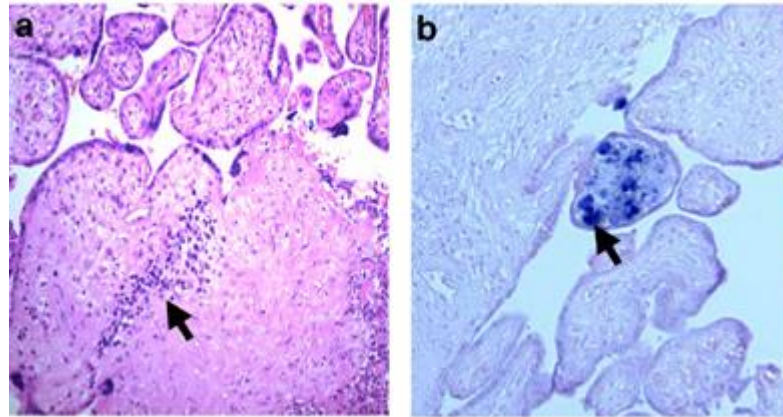


CMV: Primärinfektion in der Schwangerschaft



Teratogenes Potential bei Infektion zwischen der 12. u. 24. G.W.

Symptome bedingt durch Plazentadysfunktion



Histopathologie einer CMV infizierten Plazanta

- (a) Fokale plasmazytische Villitis mit Zottenfibrose (Pfeil: entzündliches Infiltrat), keine CMV Einschlusskörperchen
- (b) In situ Hybridisierung: CMV (Pfeil).

CMV-spezifische neutralisierende AK und Schutz vor Erkrankung

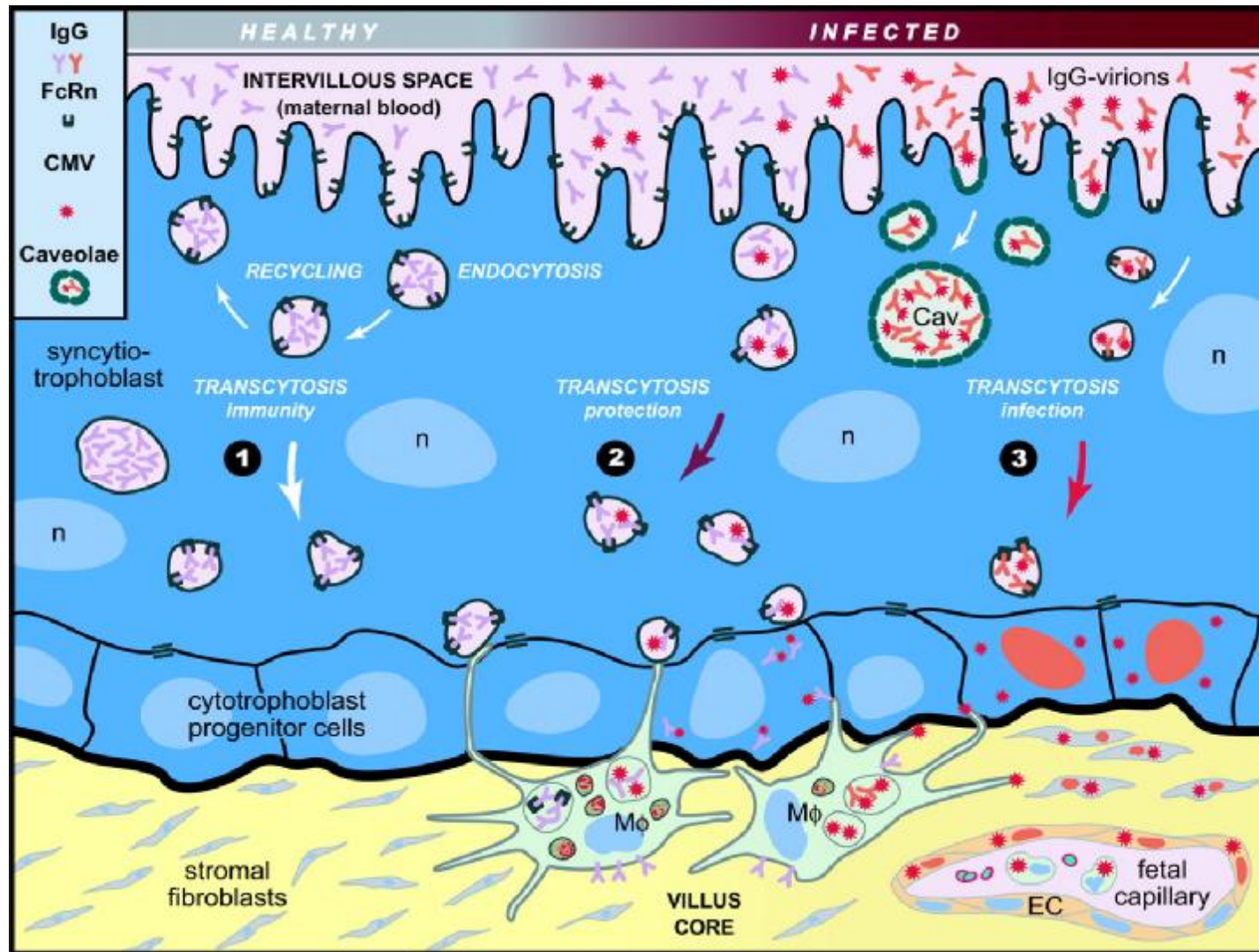
Signifikant geringere Anzahl intrauteriner Virusübertragungen und keine symptomatischen kongenitalen Infektionen bei seropositiven Müttern

Protektive Rolle mütterlicher AK bei Neugeborenen mit Transfusionsbedingter CMV-Infektion

Frühgeborene (< 32 SSW) seropositiver Mütter erkranken schwerer als reife Neugeborene

Mitigierender Effekt passiv zugeführter AK

CMV: Diaplazentare Übertragung



Kongenitale CMV Infektion

Symptomatische Neugeborene:

- Letalität bis zu 30%
- 50% der überlebenden Kinder haben Hörschäden
- 20% Sehschäden
- 70% Mikrozephalie, motor. Entwicklungsstörungen, Krampfanfälle, oder andere kognitive Störungen
- Insgesamte kognitive und sensorische Defizite: 60 - 90%!
Hörverlust in 30 – 40%

•Asymptomatische Neugeborene:

- geschätzte 5-10% entwickeln Hörverlust
- 7% Lernbeeinträchtigungen unterschiedlichen Grades

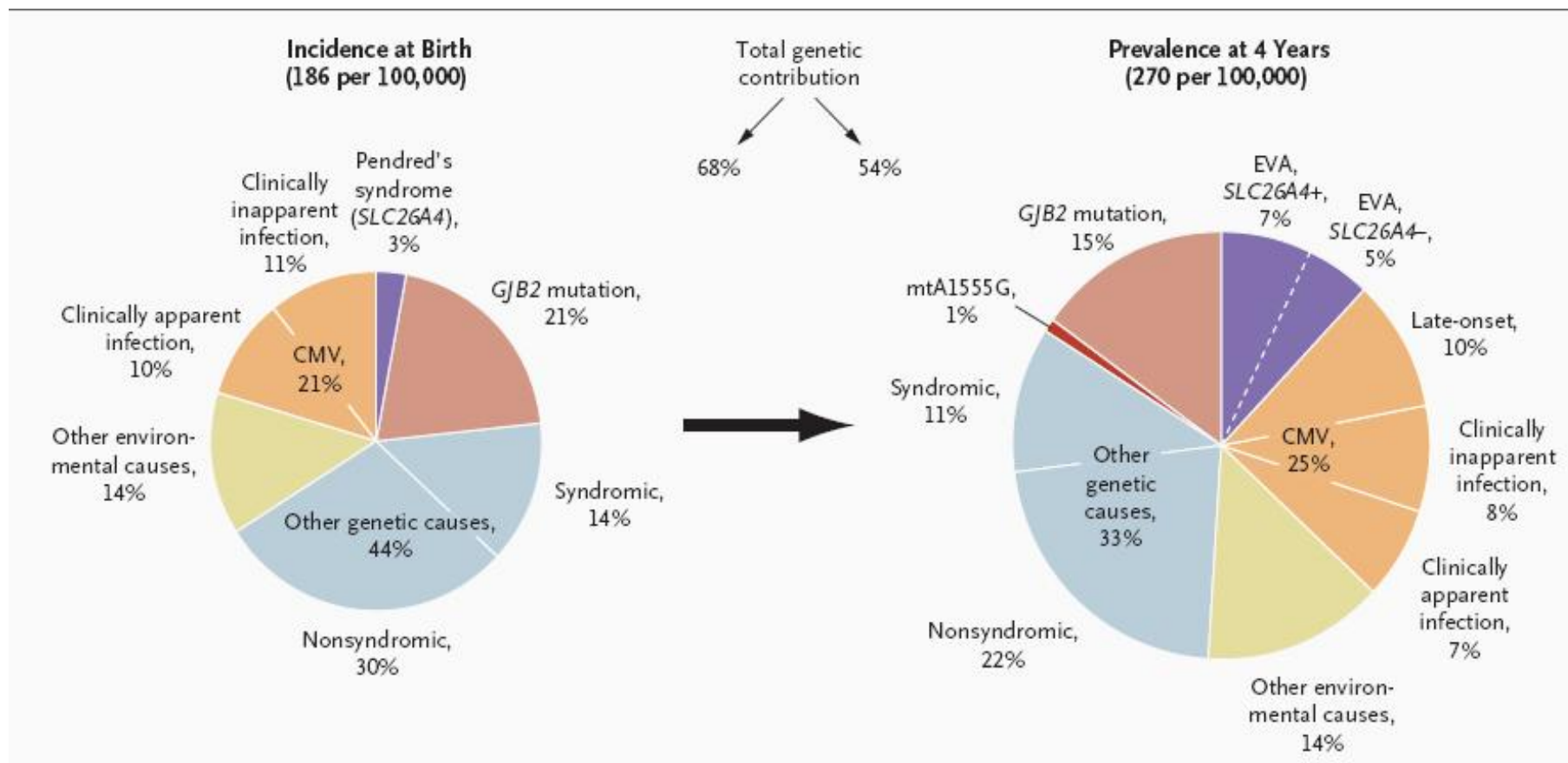
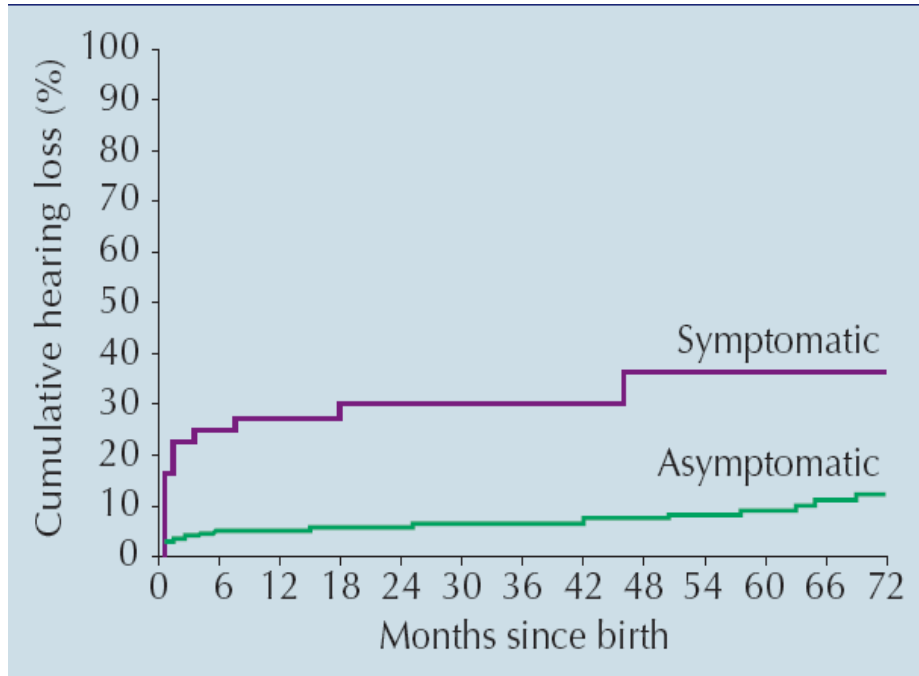


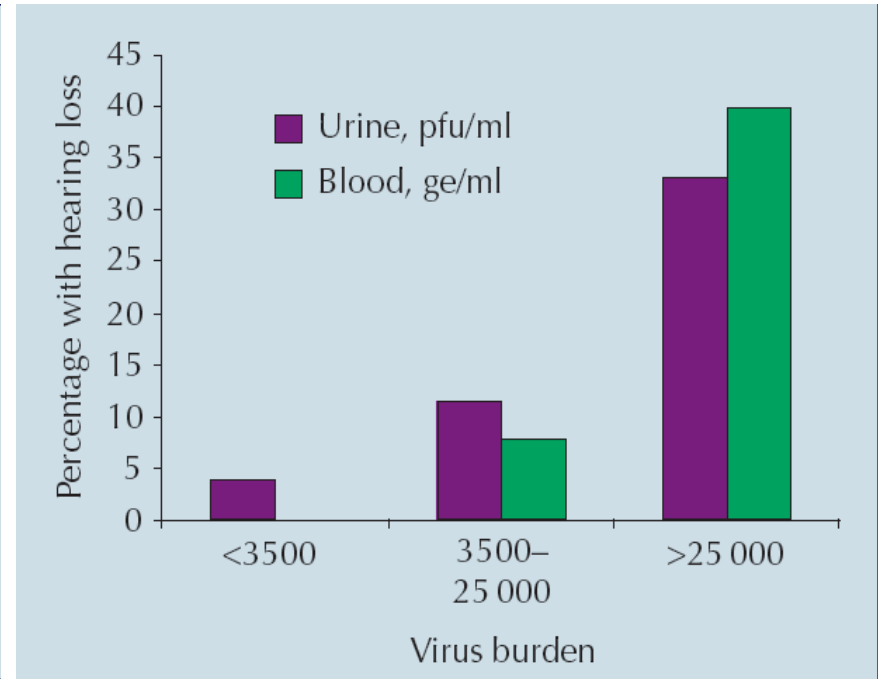
Figure 1. Estimates of Causes of Deafness at Birth and at Four Years in the United States.

Kongenitale CMV Infektion



Cumulative increase with age in the number of children who showed hearing loss

KB. Fowler et al., J. Pediatr. 1999



Relationship between the percentage of children who showed hearing loss and quantity of virus

SB. Boppana et al., J. Pediatr. 2005

Kongenitale CMV Infektion

Hörverlust:

**Symptomatische Neugeborene früher und schwerer betroffen als
asymptomatische Neugeborene**

Auftreten während der ersten 6 Lebensjahre

**Neonatales Screening erfaßt weniger als die Hälfte der CMV-
assoziierten Hörverluste**

**Korrelation zwischen Viruslast, Auftreten und Schweregrad
des Hörverlustes**

Diagnose kongenitale CMV Infektion

Kind pränatal: Ultraschall-Kontrollen, falls auffällig:
Nachweis viraler DNS im Fruchtwasser / fetalem Blut
nach 21.SSW und mindestens 5-6 Wochen nach
Beginn der Infektion
CMV-IgM im fetalem Blut (nur in 60-70%)

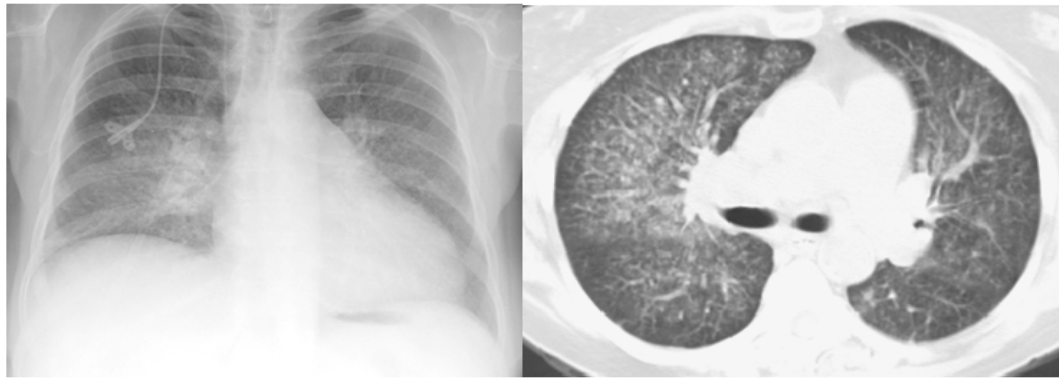
postnatal: Virusisolierung/ Nachweis viraler DNS aus Harn
in der 1. Lebenswoche
Retrospektiv: PCR von Neugeborenen-Screening-Karte



3 x 3 mm Stanzen der PKU-Karte
Detektionslimit: 5000 – 10000 copies/ml

Fall: CMV Infektion bei einem 3 Monate alten Säugling

Am 13. 3. 2008 Transferierung eines, bis dahin gesunden 3 Monate alten Säuglings mit einer schweren beatmungspflichtigen Pneumonie in das AKH



Erste virolog. Untersuchungen:

Nasen-Rachensekret: PCR auf respirator. Viren: negativ

Serum: Pneumonie- und St. Febrilis- Serologie unauffällig,

CMV-IgG und IgM-AK: negativ

Nachforderung: CMV-DNS Nachweis aus Nasen-Rachensekret:

6.320.000 copies/ml; aus Serum: >100.000 copies/ml

→ Ganciclovir i.v.

Fall: CMV Infektion bei einem 3 Monate alten Säugling

Trotz Therapie zunehmende Verschlechterung der Lungenfunktion, septisches Zustandsbild → ECMO

25.3.2008:

CMV-DNS im EDTA-Plasma: > 100.000 copies/ml

28.3.2008:

CMV-Retinitis

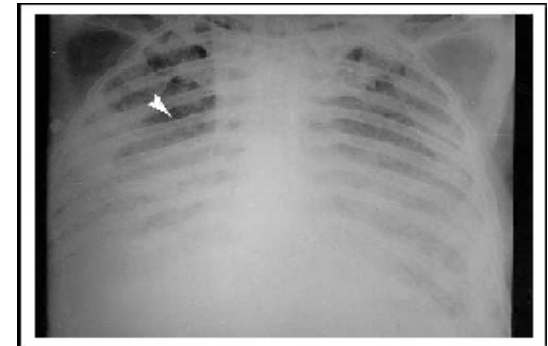
Patient verstirbt am 5.4.2008

Obduktion / Histologie: Sepsis durch Aspergillus, CMV-Pneumonie, CMV-Myokarditis, CMV-EK in Milz und Nebennieren

Warum??

Schwere Thymusdysplasie, kaum entwickeltes lymphoretikuläres Gewebe
Im Bereich von Milz und LK, vollständiges Fehlen von B- und T-Lymphozyten und ihren Vorstufen in KM

→ schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)



Kongenitale CMV Infektion

Postnatale Therapie

Gancyclovir : Randomisierte, kontrollierte Studien nur über Behandlung von Kindern mit symptomatischer CMV-Infektion und CNS Beteiligung

Whitley et al, 1997	14 babies with symptomatic CMV involving CNS. <1mnth old.	8mg/kg/day IV	6 wks
	28 babies with CNS disease. <1mnth	12mg/kg/day IV	
Kimberlin et al, 2003	100 babies all with CNS disease. Enrolled less than 30 days old. 47 received drug, controls no treatment.	12mg/kg/day IV	6 wks
Rojo et al, 2004	5 babies less than 3 months of age all with neurological symptoms	8-12mg/kg/day IV 30-90mg/kg/day po GCV	6wks 6-12months

Table 4: Relationship between viral load and hearing outcome as determined in a study of 76 children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection identified by newborn virological screening. Among the asymptomatic patients, newborn virus burden was higher in those with hearing loss than in those whose hearing remained normal. Differences were statistically significant for both urine ($P=0.03$) and peripheral blood ($P=0.02$)

Findings	Asymptomatic infants ($n=58$)		Symptomatic infants ($n=18$)	
	Hearing loss ($n=4$)	Normal hearing ($n=54$)	Hearing loss ($n=8$)	Normal hearing ($n=10$)
Mean follow-up period (months \pm SD)	39.3 \pm 23.9	33.5 \pm 17.6	49.1 \pm 18.1	36.1 \pm 19.0
Median number of hearing evaluations (range)	7 (2–12)	6 (2–13)	9 (3–17)	7 (2–10)
CMV in urine, (mean pfu/ml \pm SD) ^a	1.6 \times 10 ⁵ \pm 2.1 \times 10 ⁵	2.9 \times 10 ⁴ \pm 7.8 \times 10 ⁴	4.9 \times 10 ⁵ \pm 9.2 \times 10 ⁶	3.8 \times 10 ⁴ \pm 5.9 \times 10 ⁴
CMV in blood (mean ge/ml \pm SD) ^a	8.7 \times 10 ⁵ \pm 1.6 \times 10 ⁶	1.1 \times 10 ⁴ \pm 1.5 \times 10 ⁴	1.1 \times 10 ⁵ \pm 1.8 \times 10 ⁵	6.2 \times 10 ⁵ \pm 1.9 \times 10 ⁶

Consequences of HCMV in pregnancy

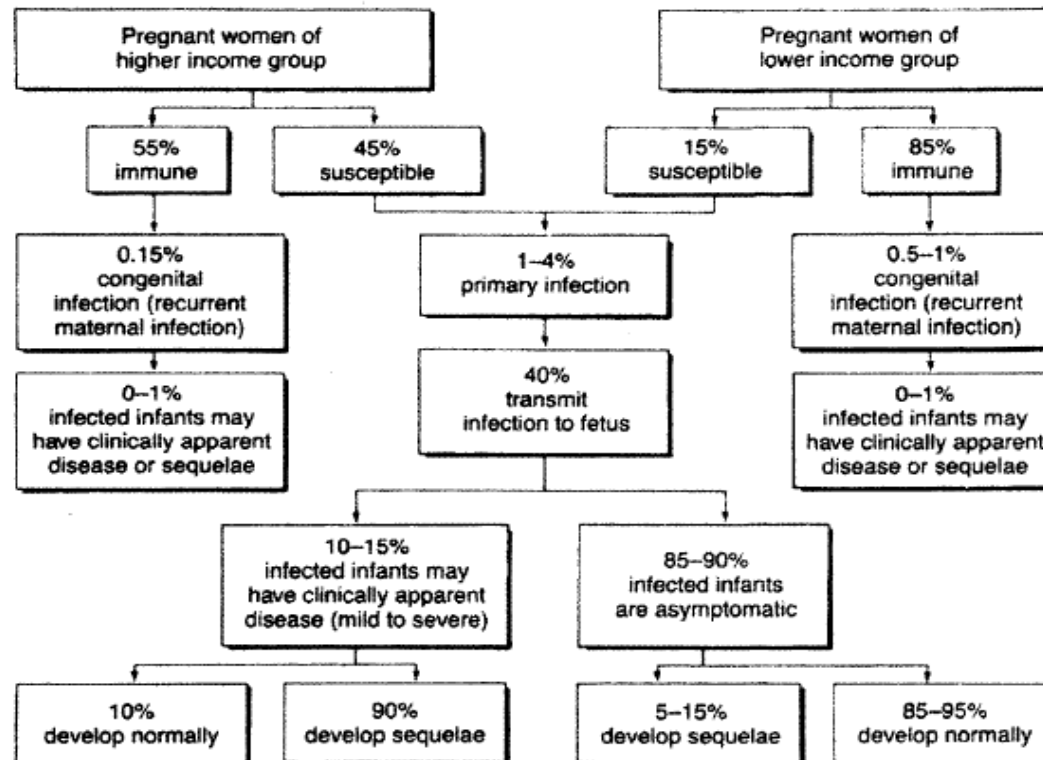


FIG. 2. Characteristics of HCMV infection in pregnancy. (From S. Stagno and R. J. Whitley [259], used with permission.)

Transmission of HCMV infection according to gestational age

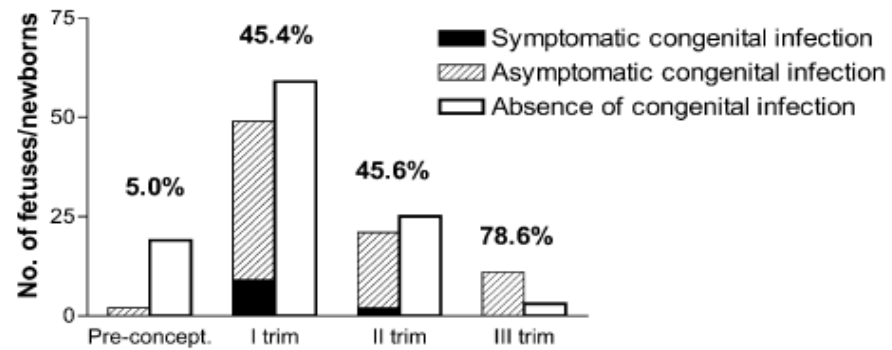
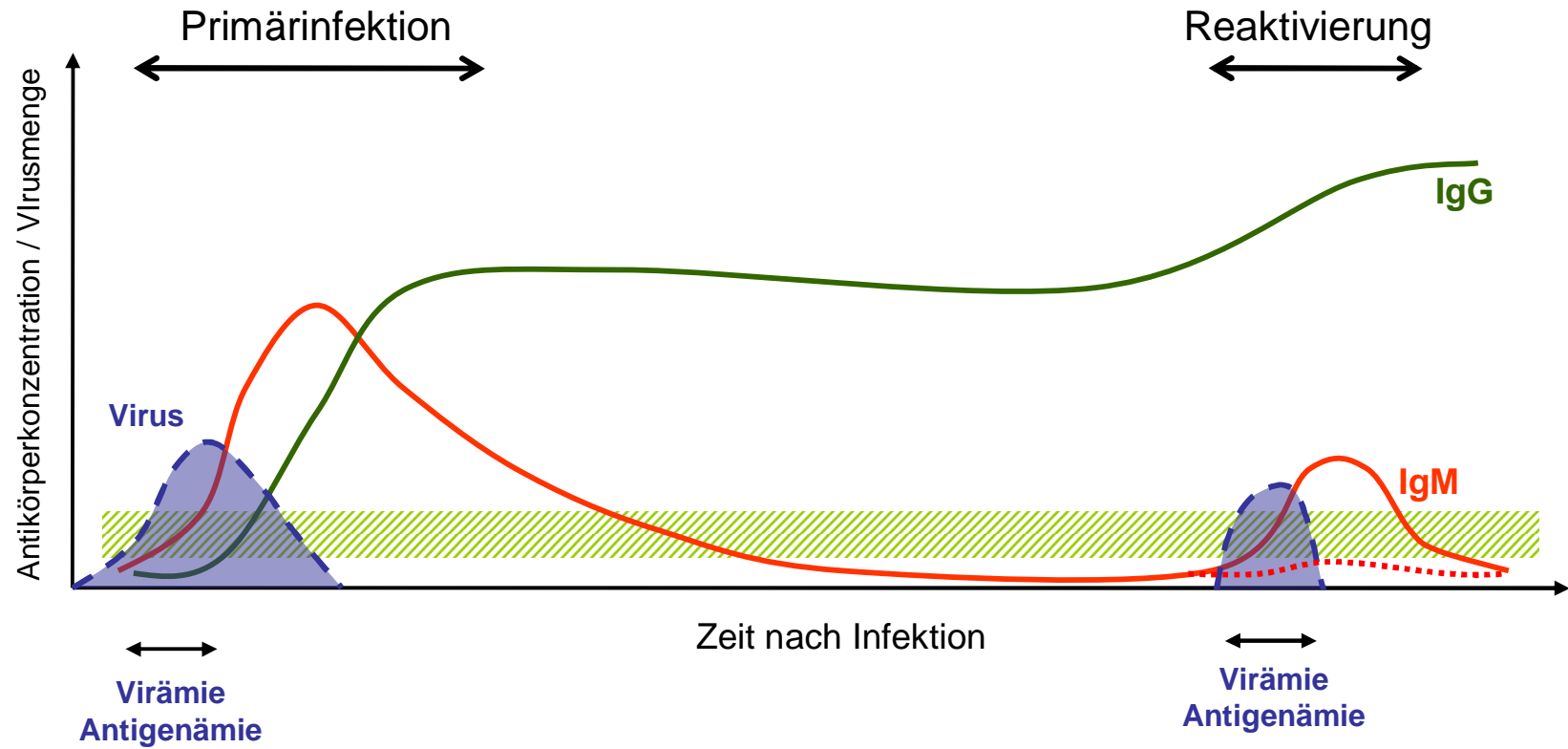


Fig. 1. Frequency of intrauterine transmission following primary maternal infection at different stages of gestation (Revello and Gerna, unpublished).

Diagnose der CMV Infektion / Reaktivierung

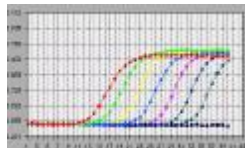


Direkter
Virusnachweis

spezifische
Antikörper

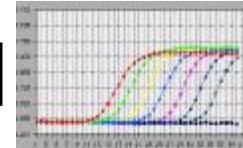
Direkter
Virusnachweis

PCR



ELISA

PCR



CMV Infektion in der Schwangerschaft

- 0.2 - 2.4 % aller Lebendgeborenen sind kongenital infiziert
- Primärinfektion: 0,2 - 1% seroneg. Frauen
 - intrauterine Übertragung: 40%
 - bei Geburt klinisch auffällig: 10%
- Reaktivierte Infektion: 10 – 30% seropos. Frauen
 - intrauterine Übertragung: 1 - 3 %
 - klinisch auffällig: 0 - 1 % (exogene Reinfektion)
- Teratogenes Potential bei Infektion in der Frühschwangerschaft
Infektion zwischen 12. und 24. Gestationswoche: Störung der normalen Entwicklung des Gehirns, Mißbildungen
- Infektion in der späteren Schwangerschaft: Symptome vorwiegend bedingt durch Plazenta-Dysfunktion

Kongenitale CMV Infektion

Diagnostik:

Mutter: DD primäre/reaktivierte Infektion:

klin. Symptome

IgM-Ak, IgG-Ak, IgG-Aviditätstest

Virusnukleinsäurenachweis (PCR) EDTA-Plasma,
(Rachenspüfl. und Harn)

Kind pränatal: Ultraschall-Kontrollen, falls auffällig:
Nachweis viraler DNS im Fruchtwasser / fetalem Blut
nach 21.SSW und mindestens 5-6 Wochen nach
Beginn der Infektion
CMV-IgM im fetalem Blut (nur in 60-70%)

postnatal: Virusisolierung aus Harn in der 1. Lebenswoche
Retrospektiv: PCR von Neugeborenen-Screening-Karte

CMV-Infektion: Epidemiologie

Intrauterin : 0.2 - 2.2 % d. Lebendgeburten

Bis zum 6. Lebensmonat: 8 - 60 % (perinatal, Muttermilch)

Bis zur Pubertät: 40 - 80 %

Blut/Blutprodukte: Risiko von 2.4 % / transfundierter Einheit

Signifikante Reduktion durch Entfernung
d. Leukozyten

Transplantate: 44 - 85 %

Pathogenese der kongenitalen CMV Infektion

Virustransport mittels Leukozyten zu uterinen mikrovaskulären Endothelzellen und Infektion des Cytotrophoblasten

Transport von AK-umhüllten CMV- Partikel via Transcytose durch den intakten Syncytiotrophoblasten und Infektion des Cytotrophoblasten → Ausmaß der CMV-Infektion in der Plazenta abhängig von der Konzentration der mütterlichen neutralisierenden AK (*DD Primärinfektion, Reaktivierung und exogene Reinfektion; Therapie mit Hyperimmunglobulin*)

Beeinträchtigte Differenzierung und Funktion des infizierten Cytotrophoblasten