

Diagnostik kongenitaler Infektionen

Aktueller Stand

Dr. med. Daniela Huzly

Abt. Virologie, Universitätsklinikum Freiburg



Begriffsdefinition

- Kongenital (englisch „congenital“) = bei der Geburt vorhanden, auch erblich bedingte Störungen
- Kongenitale Infektionen definiert als Infektionen, die entweder transplazentär oder im Laufe der Geburt übertragen werden
- Konnatal = angeboren; im Mutterleib oder bei der Geburt erworben, nicht erblich bedingt
 - Bessere Bezeichnung für Infektionen

TORCH – noch zeitgemäß?

- ToRCH Begriff verwendet als Acronym für kongenitale Infektionen
 - Ursprünglich eingeführt um auf einige Ähnlichkeiten bekannter konnataler Infektionen hinzuweisen
- Toxoplasmose, Rubella, CMV, HSV

TORCH - Screening

TORch-Schuss : Torch-Serologie bei auffälligen Neugeborenen oder deren Mütter

Toxo, Rubella, HSV, CMV
IgG und IgM sowie Lues
und HBV Serologie



Zahlreiche Publikationen über Kosten und fehlenden Nutzen von TORCH-Screening und breitem Infektions-Screening

...it is therefore more useful to consider these infections separately and look at the unique feature of each infection...

Kongenitale Infektionen

- Symptomatik sehr unterschiedlich
- Heute viele andere bekannt:
 - O = Others
- Varicella-Zoster-Virus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Parvovirus B19, HIV, Enteroviren
- Lues, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma/Ureaplasma, Gruppe B Streptokokken, Listerien, E. Coli

Fallbericht – Neonatale Sepsis I

- Kaiserschnittgeburt, Säugling entwickelt am 3. Tag p.p. Fieber, ansteigende Leberwerte, Verlegung in Uniklinik
- TORCH – Serologie „unauffällig“
- V.a. bakterielle Sepsis, Antibiose
- Zustand des Kindes rapide schlechter, Leberversagen, Eintrübung, Tod am 6. Tag p.p.

Fallbericht - Auflösung

- Obduktion: hämorrhagische Pneumonie, Leber nekrotisch, in den Leberzellen zahlreiche Einschlüsse
- Leberbiopsie: HSV-1-PCR hoch positiv
- Retrprospektiv: Im Serum hoch positive HSV-1-PCR

Fallbericht - Hintergrund

- Anamnese retrospektiv: Mutter hatte akute Ösophagitis am Ende der Schwangerschaft, daher Sectio
- HSV-IgG in Torch Serologie negativ
- Primärinfektion HSV-1 der Mutter, Übertragung wahrscheinlich durch Blut-Blut-Kontakt im Laufe der Geburt
- Frühzeitige Therapie von Mutter und Kind hätte wahrscheinlich Erkrankung und Tod verhindert

Diagnostik kongenitaler Infektionen

Problematik

- Mutter: Infektion liegt oft länger zurück
- Kind: Schwache IgM/IgA-Bildung, IgG wird von der Mutter übertragen
- Bei perinatal übertragenen Infektionen sind noch keine entsprechenden Antikörper nachweisbar
 - Symptomorientierte, gezielte Diagnostik

Symptomorientierte Diagnostik

- Chronische Infektionen mit Symptomatik bei Geburt oder vorher
 - **CMV**
 - **Toxoplasmose**
 - Lues
 - Listerien
 - **Rubella**
 - Parvovirus B19
 - VZV (Embryopathie)
- Chronische Infektionen ohne Symptome bei Geburt
 - **CMV** (90%)
 - **Toxoplasmose** (60%)
 - HIV
 - HBV
 - HCV

Symptomorientierte Diagnostik

■ Akute Infektionen

- Chlamydia trachomatis: Pneumonie, Konjunktivitis
- Mycoplasma, Ureaplasma: Neugeb. Sepsis, Pneumonie, Meningitis
- Gruppe B Streptokokken: Sepsis
- E. coli: Sepsis
- Enteroviren/Parechoviren: Sepsis, Myokarditis, Pneumonie, Enzephalitis
- **HSV**: Sepsis, fulminante Hepatitis, Exanthem, Enzephalitis
- VZV: Neonatale Varizellen

Symptomorientierte Diagnostik

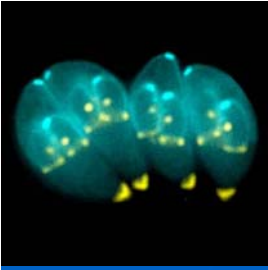
- Chronische Infektion?
 - Kind schon intrauterin auffällig gewesen
 - Kind direkt bei der Geburt auffällig
 - Symptome/Diagnose bei der Mutter während der Schwangerschaft
 - Kind wird erst Wochen – Monate nach Geburt auffällig
- Akute Infektion?
 - Kind wird in den ersten Lebenstagen auffällig (late onset)
 - Bei Infektion um den Geburtstermin/aszendierenden Infektionen septisches Krankheitsbild zum Geburtszeitpunkt (early onset)

Häufigkeit kongenitaler Infektionen

- Meldepflichtige Erkrankungen
 - **T**oxoplasmose: 172 Fälle seit 2001, 11 in 2010, 8 in 2009, 23 in 2008
 - **R**ubella (CRS): 10 Fälle seit 2001, 0 in 2010 2 in 2009
 - HBV: 30 Fälle seit 2002, **keine Fälle** 2008-2010 gemeldet
 - HIV: 173 Fälle seit 2001, 27 Fälle 2007, 20 in 2008, 11 in 2009, 15 in 2010
 - HCV: 101 Fälle seit 2001, 3 in 2010, 0 in 2009
 - Lues: 45 Fälle seit 2001, **0** in 2010, 3 in 2009, 2 in 2008
 - Listerien: 244 Fälle bei Kindern unter 1 gemeldet seit 2001, ca. 20 Fälle pro Jahr

Häufigkeiten kongenitaler Infektionen

- Nicht meldepflichtige Erkrankungen
 - **CMV**: geschätzt 0,1-2% aller Neugeborenen infiziert – aktuelle Studienergebnisse Tübingen + Freiburg
 - **HSV**: keine Zahlen, in USA geschätzt 1 auf 5000 Neugeborene
 - Enteroviren: keine Zahlen, häufig keine Diagnostik etabliert, 2010 5 Fälle bei uns nachgewiesen
 - Gruppe B Streptokokken: geschätzt 2-5 pro 1000 Lebendgeburten (USA 1,8/1000) ohne AB-Prophylaxe (mit: 0,47/1000)
 - Chlamydien: 1-2% geschätzte Inzidenz von Neuinfektionen bei Schwangeren, 60% Übertragung: ca. 400/Jahr



Konnatale Toxoplasmose

Symptomatik

- 70% subklinisch/
asymptomatisch
- Isolierte Chorioretinitis, milde
zerebrale Kalzifizierung ohne
Symptome
- Hydrozephalus, Mikrozephalie,
Chorioretinitis, Kalzifizierungen
- Systemische Erkrankung –
Exanthem,
Thrombozytopenische Purpura,
Hepatosplenomegalie,
Pneumonie, Uveitis

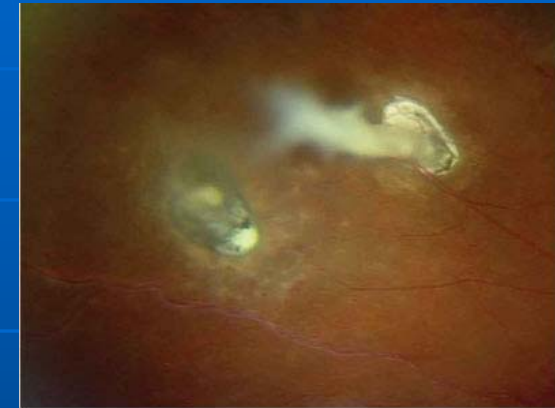
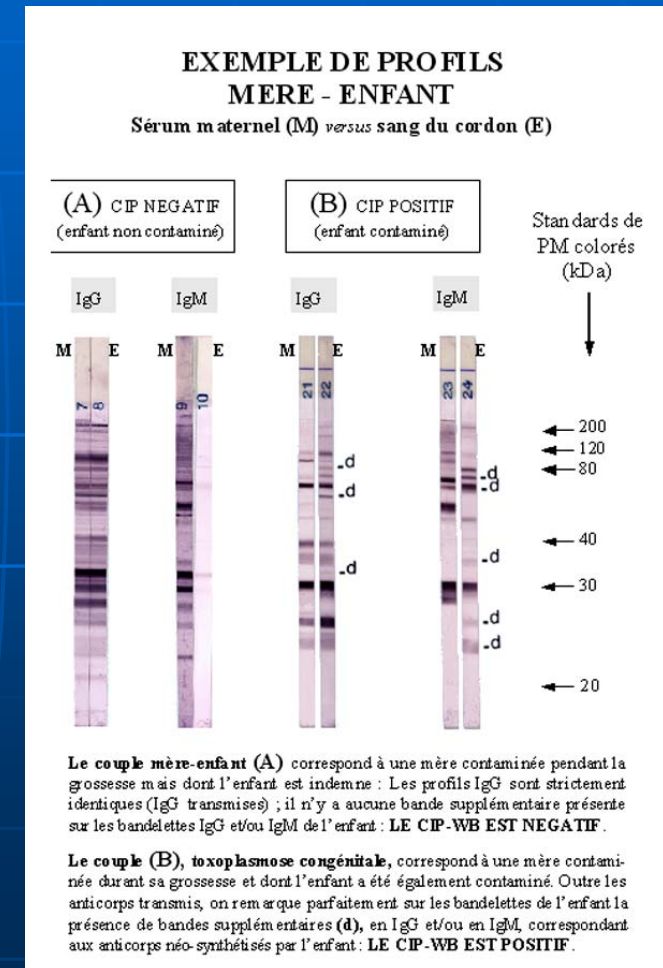


Fig. 1: inactive old ocular toxoplasmosis lesions with vitreous strand and vasculitis.



Diagnostik der konnatalen Toxoplasmose

- Serologie mit Westernblot (bei positivem IgG) bei Mutter und Kind
 - Unterschiedliche Bandenmuster
- PCR aus EDTA-Blut, Plazenta, Nabelschnurblut, Liquor
- Bei Verdacht noch vor Geburt PCR aus Fruchtwasser mit guter Sensitivität
- Langzeittherapie mit Pyrimethamin, Sulfadiazin und Folsäure



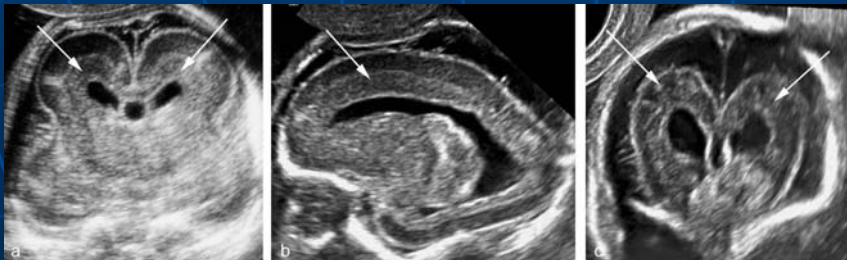
Konnatale Röteln

- Selten, Hauptrisiko bei Immigrantinnen
- Rötelnanamnese: Exanthem in der Schwangerschaft? HHT-Titer zu Beginn der Schwangerschaft? Impfanamnese?
- IgM im Neugeborenen-Serum bei unklarer Anamnese und typischen Symptomen: Katarakt, Herzanomalie, Innenohrschädigung
- In Zweifelsfällen PCR im Urin (wird lange ausgeschieden)



Konnatale CMV-Infektion

- Häufigste intrauterin übertragene Infektion
- Max. 10% bei Geburt symptomatisch: ZNS Symptome, Retinitis, Innenohrschädigung, Hepatosplenomegalie/Hepatitis, Exanthem, SFD, Thrombopenie
- Ca. 15% der bei Geburt asympt. Kinder entwickeln Innenohrschwerhörigkeit
 - Ca. 30% SHL bei Kindern durch CMV

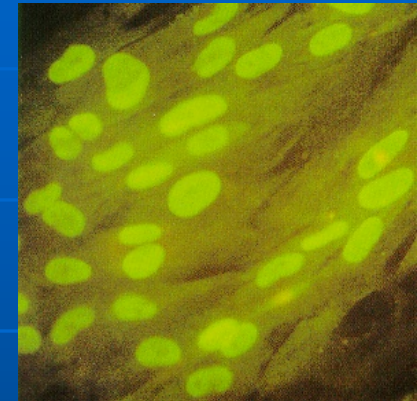


Konnatale CMV-Infektion

- Prospektive Studien in Tübingen und Freiburg
 - 0,4-0,7% aller Neugeborenen infiziert
 - Bei geschätzten 670000 Geburten/Jahr: ca. 33 symptomatische Kinder und ca. 50 Kinder mit SHL in Folge
- Ähnliche Inzidenzen in anderen Ländern

Diagnostik der konnatalen CMV-Infektion

- Goldstandard: CMV-Kurzzeitkultur aus Urin
- Ebenfalls möglich: PCR aus Urin (cave: falsch positive Befunde durch Kontamination, falsch negative Befunde durch Inhibitoren im Urin)
- Ebenfalls möglich (neue Studien): PCR oder Kurzzeitkultur aus Speichel
- Unsicher: PCR aus Blut
 - Niedrige Viruslasten, Vollblut sicherer
- Schlecht: Serologie
 - IgM nur in 25-40% der Fälle positiv



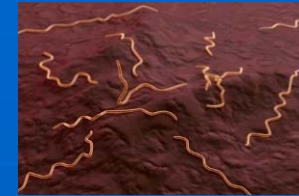
Diagnostik der konnatalen CMV-Infektion - Probleme

- Nachweis aus Urin muss in den ersten zwei Lebenswochen stattfinden
 - Häufige Infektionen durch Muttermilch bei seropositiven Müttern
- Bei später auftretenden Symptomen Diagnostik nicht mehr ganz sicher möglich

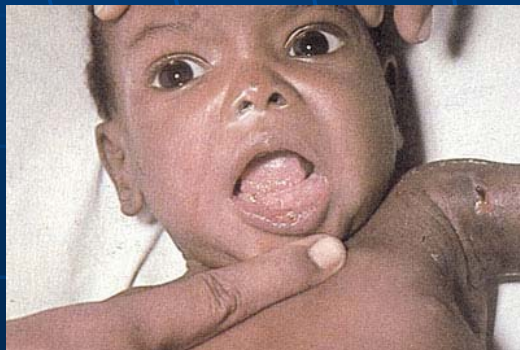
Diagnostik bei V.a. konnatale CMV-Infektion jenseits der ersten Lw.

- CMV im Urin: semi-quantitativ
- Bei positivem Befund
 - Ggf. Versuch der PCR aus Guthriekarte (nicht sicher, nur bei hohen VL positiv)
 - Serologie bei Mutter und Kind (Vergleich der IgG-Titer) sowie Avidität beim Kind
 - Bei grenzwertiger bis hoher Avidität Wiederholung beider Teste nach 3 Monaten
 - Bei bleibend hoher VL im Urin und hoher Avidität ist eine intrauterine Infektion wahrscheinlich – Kind entsprechend nachverfolgen

Konnatale Lues



- Selten, Lues-Serologie in Schwangerschaft
- Diagnostik beim Kind bei mütterlicher Lues in der SS und bei
 - Bullösen Läsionen, palmar/plantar Exanthem
 - Hydrops, generalisierter Lymphadenopathie, unklaren ZNS-Symptomen, hämorrhagischer Rhinitis, Osteochondritis, Periostitis



Konnatale Lues

- Serologie beim Neugeborenen unzuverlässig (IgM häufig negativ)
- Dunkelfeldmikroskopie aus Hautläsionen, Nasenschleim, Plazenta, Liquor-Serologie (VDRL)
- Serologie bei der Mutter

HIV, HBV, HCV

- HIV-Infektion ausschließen bei
 - Schweren Infektionen in den ersten Lebensmonaten
 - Unklarem oder positivem HIV-Status der Mutter
 - Serologie und bei positiver Mutter PCR
 - HBV: Serologie bei positiver Mutter, Wiederholung nach 6 Monaten
 - HBV macht für gewöhnlich keine Hepatitis beim Kind
 - HCV: PCR bei positiver Mutter, Wiederholung nach 6 Monaten
 - HCV macht für gewöhnlich keine Hepatitis beim Kind, selten leicht erhöhte Transaminasen
- ☞ *HBV- und HCV-Serologie bei unklarem neonatalen Ikterus unnötig*

Symptomorientierte Diagnostik Akute Infektionen

- **HSV:** PCR – Blut, Liquor, Abstriche
 - Therapie vor Erhalt der Ergebnisse starten
- Gruppe B Streptokokken: Kultur/Antibiogramm
- Chlamydia trachomatis: PCR
- Mycoplasma, Ureaplasma: PCR
- E. coli: Kultur/Antibiogramm
- Enteroviren/Parechoviren: PCR – Blut, Liquor, Stuhl
- VZV: für gewöhnlich schon durch Diagnose bei der Mutter bekannt, sofortiger Therapiebeginn, ggf. PCR aus Läsionen/Blut

Fallbericht – neonatale Sepsis II

- Mutter kurz vor der Geburt Fieber, Schüttelfrost, am Tag der Geburt Kopfweg, Unwohlsein. Nach der Geburt zwei Tage Fieber bis 39°C
- Nach 4 Tagen Nachweis von B-Streptokokken im vaginalen Abstrich
- Bei der U2 reduzierter AZ des Kindes, blass, Anämie, CRP 35,6mg/l

Fallbericht neonatale Sepsis II

- Kein Fieber, Hypotonie, schreckhafte Bewegung, Atmung angestrengt Liquor 77 Zellen (LY) Eiweiß 125mg/dl: Sepsis, antibiotische Therapie
 - Blutkulturen negativ
 - HSV-PCR im Liquor negativ
- In der Folge Entwicklung einer Myokarditis, Bäschen am Kopf
- Abstrich aus Bläschen, Liquor und Stuhl in Virologie: Enterovirus-PCR positiv
 - Coxsackie B5
- Wenige Tage später erkranken zwei Säuglinge auf der Station mit Fieber und septischen Symptomen: Nachweis von Cox. B5 im Stuhl

Perinatale Enterovirus-Infektionen

- Häufigkeit unterschätzt, an lokale Epidemiologie gekoppelt
- Hohe Letalität bei bestimmten Serotypen (Coxsackie B)
- Übertragung meistens während der Geburt bei Infektion der Mutter
- Krankenhaus-Hygiene muss involviert werden (unbehüllte Viren!)

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit...

