



Titel:	Kongenit cytomegalovirus infektion
Forfattergruppe:	Bo Mølholm, Pernille Kure Vandborg, Rasa Cipliene, Gitte Zachariassen, Ulrikka Nygaard, Anja Poulsen, Stine Lund
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Neonatologiudvalget
Tovholders navn og mail:	Stine Lund, stine.lund@regionh.dk

Kongenit cytomegalovirus infektion

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	4
Behandling	5
Monitorering	7
Diagnosekoder	8
Referencer	8
Interessekonflikter	9
Appendiks	9

Resume

Formålet med denne vejledning er at understøtte ensartet diagnostik og behandling af kongenit cytomegalovirus infektion (kCMV) hos neonatale børn i Danmark. Human cytomegalovirus (CMV) er en væsentlig årsag til udviklingsforstyrrelser og erhvervet sensorineuralt høretab hos børn.

Kongenit CMV

- Har et varieret symptom-billede fra asymptomatisk til livstruende sygdom
- Udredning og behandlingsopstart bør foregå hurtigst muligt indenfor de første fire leveuger
- Diagnosen stilles ved påvisning af CMV DNA i urin men kan også påvises i sput, blod og cerebrospinalvæske
- kCMV inddeles i mild, moderat og svær sygdom
- Svær sygdom behandles med valganciclovir/gangciclovir i 6 måneder initieret indenfor de første 4 leveuger
- Ved moderat sygdom overvejes behandling med valganciclovir/gangciclovir i 6 måneder
- Behandling bør foregå i samarbejde med neonatolog og infektionspædiater der har erfaring med diagnostik og behandling af kCMV

Baggrund

Human cytomegalovirus (CMV) er den hyppigste medfødte infektion i verden og en væsentlig årsag erhvervet sensorineuralt høretab og udviklingsforstyrrelser hos børn (1). Incidensen i DK er ikke undersøgt siden 1979, men det estimeres at der årligt fødes 240-600 børn med CMV infektion svarende til 0.4-1% (2). Der er forskel i prevalens mellem lande men internationalt estimeres 7 per 1000 fødsler. CMV tilhører herpesfamilien og findes hos inficerede livslangt latent i de hvide blodlegemer. En CMV infektion kan være primær eller sekundær, hvor der i sidstnævnte tilfælde er tale om infektion med en anden CMV-stamme eller reaktivering af en latent infektion. Der er to problemstillinger relateret til CMV i neonatalperioden, der overordnet har forskellig transmission, klinik, udredning og behandling; kongenit CMV og tidlig erhvervet CMV der primært forårsager symptomer hos immature der smittes gennem modermælk (3-6). Denne retningslinje omhandler udelukkende kongenit CMV og er baseret primært på en europæisk ekspert konsensus guideline (7).

Kongenit CMV (kCMV)

Klinisk symptomatisk CMV infektion findes hos cirka 10 % af smittede. De hyppigste fund er ikterus, trombocytopeni, forstørret lever og milt, cerebrale symptomer, chorioretinitis og cirka halvdelen af disse børn vil få varige mén (1). Mortaliteten er op til 5 % (8). De resterende 90% smittede nyfødte har ingen eller så lette symptomer på infektion ved fødslen at de ikke bemærkes. En ukendt betydelig del af disse får alligevel permanente senfølger typisk i form af høretab, indlæringsvanskeligheder og eventuelt cerebral parese (9, 10). Permanente senfølger inklusiv sensorineuralt høretab er mere hyppigt blandt børn med kliniske symptomer men findes også hos op til 13 % af børn uden symptomer på CMV ved fødslen (11). Kongenit CMV er impliceret i cirka 25 % af alle børn med erhvervet sensorineuralt høretab (12) og cirka 9% af børn med cerebral parese har CMV viræmi på PKU kort (13).

Transmission

Virus smitter under graviditet, ved fødsel og gennem amning og senere gennem dråbesmitte. Risikoen for transmission til fosteret er størst sent i graviditeten men transmission tidligt i graviditeten er associeret med mere alvorlige misdannelser hos fosteret (8). Den hyppigste årsag til kongenit CMV infektion er primær CMV infektion hos moderen under graviditeten, men reaktivering af CMV kan også medføre infektion af fosteret. Transmissionsraten til fosteret er 30-40 % ved primær maternel CMV infektion (14). Reaktivering eller reinfektion kan ske hos kvinder som er seropositive før graviditet, her er transmissionsraten kun omkring 1 %. (15). Prævalensen af seronegative danske kvinder der kan udvikle primær CMV infektion under graviditeten er usikker og ikke opgjort siden 1979. Her fandt man 24-33% seronegative kvinder (2). Et fransk studie fandt at andelen af børn med symptomer og høretab var uafhængig af om mater havde primær eller sekundær infektion (halvdelen sero-positiv og halvdelen sero-negativ før graviditet) (16). Risikoen for at gravide smittes kan mindskes med god håndhygiejne, og ved at undgå at kysse børn på munden.

Symptomer og objektive fund

CMV kan give symptomer involverende stort set alle organsystemer og det kliniske spektrum er varierende fra asymptomatisk til livstruende sygdom. Mistanken om kCMV bør opstå i følgende situationer

- 1) Prænatal mistanke om eller påvist CMV infektion i graviditeten
- 2) Postnatal kliniske symptomer hos barnet efter fødslen
- 3) Monosymptomatisk hørenedsættelse ved hørescreening
- 4) Diskrete eller ingen symptomer i neonatal perioden men senere påvisning af hørenedsættelse

Følgende objektive og parakliniske fund bør foranledige udredning for CMV.

Neonatale børn der bør udredes for kongenit CMV

Objektive fund

- Petekkier, purpura eller blålige tumorer i subcutis ('blueberry muffins')
- Prolongeret ikterus (konjugeret hyperbilirubinæmi)
- Mikrocephali (hovedomfang <-2 SD for gestationalsalder)¹
- Hepatosplenomegali

Neurologi

- Kramper uden anden forklaring
- Hypotone med dårlig sutteevne uden anden forklaring

Parakliniske undersøgelser

- Forhøjede leverenzzymer
- Konjugeret hyperbilirubinæmi
- Uforklaret trombocytopeni, især ved samtidig anæmi eller leukopeni

Billeddiagnostik

- Intrakranielle kalkifikationer (ofte peri-ventikulære)
- Intrakraniel ventrikulomegali uden anden forklaring
- Overvej ved periventrikulære cyster, subependymale pseudocyster, germinolytiske cyster, forandringer i hvid substans, kortikal atrofi, migrations defekter, cerebellar hypoplasi, lentibulostriate vaskulopatier

Øjenundersøgelse

- Chorioretinitis
- Evt. atrofi af nervus optikus
- Evt. kongenit katarakt

Hørescreening

Ikke bestået hørescreening på et eller begge ører

Mistanke eller påvist CMV infektion i graviditeten

- Tegn på maternel primær CMV-infektion (sero-konvertering eller lav IgG aviditet)
- Ved påvist CMV infektion (inklusive seropositive mødre der er IgG positiv ved starten af graviditeten hvis symptomer eller virologiske undersøgelser stemmer overens med CMV reaktivering/reinfektion)

Isoleret small for gestational age (<-2 SD for gestationalsalder²) giver ikke anledning til udredning men bør skærpe opmærksomheden for øvrige kliniske og parakliniske symptomer svarende til ovenstående tabel.

¹ HO: For mature børn anvendes danske vækstkurver. For præmature børn anvendes Albertson Wiikland og Niklasson. Fentons vækstkurve anbefales ikke. Se appendix 1.

² SGA: For mature børn anvendes WHO 2006 vækstkurve. For præmature børn anvendes WHO 2017. Se appendix 2.

Differentialdiagnoser

Da kCMV har en meget bred klinisk præsentation involverende mange organsystemer er differential diagnoser multiple. Overvej andre infektioner inklusiv toxoplasmose, rubella, syfilis og herpes simplex virus. Ved petekkier overvej auto/alloimmun trombocytopeni og ved sepsis lignende billede overvej bakteriel infektion.

Undersøgelser

Børn mistænkt for kongenit CMV bør udredes akut og indenfor de første 3 leveuger, da der kun er evidens for effekt af behandling, hvis den påbegyndes indenfor de første 4 leveuger (8). Børn ældre end 3 leveuger mistænkt for kongenit CMV bør stadig udredes.

Diagnosen stilles ved påvisning af CMV DNA i urin, spyt, blod og/eller cerebrospinalvæske indenfor de første 3 leveuger. Detektion af CMV DNA i urin betragtes som konfirmatorisk.

Diagnostiske tests for CMV	
Test	Kommentar
CMV PCR urin i løbet af første 21 levedøgn	Opsamles med urinpose.
CMV PCR spyt podning i løbet af første 21 levedøgn	Podes mindst en time efter brystmælk (CMV findes i modermælk, tidsinterval for at undgå falsk positive). Ingen restriktioner ved modermælkserstatning.
CMV PCR i blod i løbet af første 21 levedøgn	EDTA blod. Kan være negativ trods kCMV. Urin og spyt prøver foretrækkes.
CMV PCR på PKU kort	Benyttes til retrospektiv diagnose. Et negativt resultat udelukker ikke kCMV.
Maternelle antistoffer	Kan afdække timing af infektionen <ul style="list-style-type: none"> • Sero-konversion ved to prøver under graviditeten eller ved sammenligning af ante-, peri- og postnatal blodprøver. • CMV IgG Aviditet. Lav aviditet forenlig med nylig infektion.
CMV IgG	CMV IgG kan ikke anvendes til at stille diagnosen kCMV. Et negativt resultat udelukker kCMV. Ved CMV PCR på PKU kortet kan medfødt CMV adskilles fra erhvervet.



Udredning ved påvist CMV

Efter diagnostik af CMV er følgende yderligere undersøgelser nødvendige for at evaluere sygdommens sværhedsgrad i forhold til indikation for behandling.

Udredning ved påvist CMV	
Blod	
Hæmatologi (hgb, leukocytter, trombocytter)	Trombocytopeni, knoglemarvspåvirkning
Kreatinin og elektrolytter	Nyrefunktion
Levertal (Alat, konjugeret bilirubin)	Leverfunktion, konjugeret hyperbilirubinæmi,
CMV PCR i blod	Kvantificering af virus load
Radiologi	
UL af cerebrum og/eller MRI af cerebrum	Alle børn med kCMV bør have lavet billeddiagnostiske undersøgelser. MRI af cerebrum foretrækkes hvis muligt.
Andre undersøgelser	
Øjenundersøgelse	Chorioretinitis, atrofi af nervus optikus, katarakt
Hjernestammeaudiometri	Bør foretages også ved normal hørescreening

Behandling

Cytomegalovirus infektion inddeles i mild, moderat og svær sygdom jævnfør nedenstående skema men beslutning om hvorvidt behandling skal initieres er kompleks. Målet er at guide behandlingsindikationen for det enkelte barn, hver case bør diskuteres med specialister indenfor området. **Behandling af børn med kongenit CMV bør initieres hurtigst muligt og senest indenfor de første 4 leveuger. Behandling bør foregå i samarbejde med neonatolog og infektionspædiatrier der har erfaring med diagnostik og behandling af kCMV**



Behandlingsindikation for børn med kCMV (GA>32 uger, fødselsvægt >1800 g)	
Sygdoms manifestation	Behandling
Svær sygdom	
CNS sygdom <ul style="list-style-type: none"> • Microcephali • CNS calcificationer • Chorioretinitis • Forandringer i hvide substans (eller andre abnormaliteter på MRI foregentlig med CMV sygdom) 	Valganciclovir/ganciclovir* Behandlingslængde: 6 måneder
Livstruende sygdom Alvorlig multiorgan non-CNS sygdom Alvorlig single-organ sygdom	Valganciclovir/ganciclovir* Behandlingslængde: minimum 6 uger op til 6 måneder
Isoleret sensorineuralt høretab	Valganciclovir/ ganciclovir* Behandlingslængde: 6 måneder
Moderat sygdom	
Persisterende (>2 uger) abnormaliteter i hæmatologiske og biokemiske prøver Mere end to sygdomsmanifestationer svarende til mild sygdom	Overvej behandling med Valganciclovir/ganciclovir* Behandlingslængde: minimum 6 uger op til 6 måneder.
Mild sygdom	
Isoleret (1 eller 2) af nedenstående sygdomsmanifestationer eller forbigående sygdom (<2 uger) <ul style="list-style-type: none"> • Petekkier • Mild hepatomegali eller splenomegali • Biokemisk/hæmatologisk abnormalitet (mild trombocytopeni, anæmi, leukopeni, let forhøjede leverenzzymer eller konjugeret hyperbilirubinæmi) SGA (vægt for gestationsalder <2 SD) uden mikrocephali Ingen kliniske eller biokemiske abnormaliteter (+/- CMV viræmi)	Ingen behandling

**Per oral behandling med valganciclovir er første valg. Se nedenstående vedrørende indikation for behandling med intravenøs ganciclovir*

Barnet behandles med oral valganciclovir 16 mg/kg/dosis morgen og aften. Alternativt hvis barnet ikke kan tolerere oral mad eller hvor gastrointestinal absorption er usikker, intravenøs ganciclovir 6 mg/kg/dosis hver 12. time. Når barnet sikkert kan tolerere per oral behandling, skiftes.

Såfremt barnet ikke tolererer behandling pga. bivirkninger, kan det blive nødvendigt at afkorte behandlingens længde. Minimum behandlingens længde er 6 uger.

Vær opmærksom på at ovenstående anbefalinger gælder børn med gestationsalder over 32 uger og fødselsvægt over 1800 gram. Behandling af præmature børn med gestationsalder under 32 uger med kCMV er en specialisopgave og de behandles som udgangspunkt kun kortvarigt (3-6 uger) ved svær sygdom.

Monitorering

Børn i behandling for CMV bør monitoreres med hæmatologi da 20 % af patienter i behandling med valganciclovir/ganciclovir udvikler neutropeni (17). Hepatotoxicitet og trombocytopeni ses i op til 30% (18). Langtids bivirkninger er ikke evalueret. Forældre bør modtage grundig information om sygdommen, behov for opfølgning samt mulige bivirkninger ved behandling.

Barnet monitoreres efter følgende retningslinjer

Ingen behandling	Behandling
Monitorering	Monitorering
Ingen monitorering	Hæmatologi (Hgb, leukocytter, trombocytter), levertal ugentligt de første fire uger, herefter månedligt.
	Virus load ved baseline, overvej herefter hver 2-4 uge
	Vægt med henblik på at justere medicin dosis
Opfølgning	Opfølgning
Audiologisk test hver 3-6 måned det første leveår	Audiologisk test hver 3-6 måned det første leveår
Øjenundersøgelse ved baseline og herefter årligt op til 5 år	Øjenundersøgelse ved baseline og herefter årligt op til 5 år
Neurologisk og udviklingsevaluering ved 1 og 2 år	Neurologisk og udviklingsevaluering ved 1 og 2 år
Eventuel pædiatrisk infektionspædiatrisk evaluering årligt til 2 år.	Eventuel pædiatrisk infektionspædiatrisk evaluering årligt til 2 år

Diagnosekoder

DP351	Medfødt cytomegalovirusinfektion
DP259	Cytomegaloviral sygdom UNS

Referencer

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253-76.
2. Andersen HK, Brostrom K, Hansen KB, Leerhoy J, Pedersen M, Osterballe O, et al. A prospective study on the incidence and significance of congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(3):329-36.
3. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357(9255):513-8.
4. Pediatrics AAO. Red Book 2015.
5. Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, do Nascimento SD, Lima EV, Di Giovanni CM, et al. Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection Among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Highly Seropositive Population. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):929-36.
6. Tengsupakul S, Birge ND, Bendel CM, Reed RC, Bloom BA, Hernandez N, et al. Asymptomatic DNAemia heralds CMV-associated NEC: case report, review, and rationale for preemption. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1428-34.
7. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205-13.
8. Shah T, Luck S, Sharland M, Kadambari S, Heath P, Lyall H. Fifteen-minute consultation: diagnosis and management of congenital CMV. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(5):232-5.
9. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S89-S94.
10. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972-82.
11. 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(5):355-63.
12. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2151-64.
13. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, Fernandez MA, Kesson A, McIntyre S, et al. Congenital Cytomegalovirus among Children with Cerebral Palsy. *J Pediatr.* 2017;181:267-71 e1.
14. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1366-71.
15. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202-13.
16. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussieres L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):398-404.
17. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S22-6.
18. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blazquez D, Noguera-Julian A, Moreno-Perez D, Reyes A, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol.* 2012;55(1):72-4.



Interessekonflikter

Ingen.

Appendiks

Appendiks 1: Vækstkurver til vurdering af hovedomfang

Præmature: Albertson Wiikland og Niklasson

Sundhedsstyrelsens vejledning for monitorering af vækst hos 0-5 årige børn

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~media/A72D478EDC6F4298ACEE1E9AE545BF83.ashx>

Mature: Danske vækstkurver

<http://www.vækstkurver.dk/pige.html>

<http://www.vækstkurver.dk/dreng.html>

Der henvises i øvrigt til DPS retningslinje Lille hovedomfang

http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejl_hoering/Lille_hovedomfang-med_flowchart.pdf

Appendiks 2: Vækstkurver til vurdering af small for gestational age

Præmature: WHO 2006. Mature: WHO 2017

Sundhedsstyrelsens vejledning for monitorering af vækst hos 0-5 årige børn

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~media/A72D478EDC6F4298ACEE1E9AE545BF83.ashx>