

# Zytomegalovirus-Infektionen bei Schwangeren

H. W. Doerr, H. Rabenau, W. Braun

Zentrum der Hygiene der Univ.-Kliniken Frankfurt/M., Abteilung für medizinische Virologie

## Zusammenfassung:

Das Zytomegalie-Virus (CMV) gehört zu den häufigsten Ursachen pränataler Infektionen von Neugeborenen mit einer Inzidenz von 0,2–2% (5–10%), abhängig von dem sozialem und ökonomischem Lebensstandard. Nur bei einem von zwanzig kongenital infizierten Neugeborenen treten ernsthafte Symptome auf. Bei weiteren 10% zeigen sich geistige Retardierungen und andere Behinderungen mit zunehmendem Alter. Perinatale CMV-Infektionen verursachen gelegentlich atypische Pneumonien, meist begleitet von Pneumocystis carinii-Infektionen, wie sie auch bei AIDS-Patienten beschrieben wurden. Die Abschätzung des Risikos einer vertikalen Infektion ergibt, daß etwa 2–4% der seronegativen Schwangeren (i.e. 40–60% aller Schwangeren) eine primäre, und 10–20% der seropositiven eine rekurrente CMV-Infektion durchmachen. Bei etwa jeder dritten Primärinfektion findet eine vertikale CMV-Übertragung auf das Neugeborene statt. Dabei besteht in 25% der Fälle eine relativ schlechte Prognose für den infizierten Säugling (in 40% wenn die Infektion in der ersten Hälfte der Schwangerschaft erfolgte). Zu den Quellen einer vertikalen Übertragung gehören infiziertes Sperma, eine zellgebundene Virämie der Mutter, Viruserkrankungen im Genitalbereich (pränatal), Zervikalflüssigkeit (perinatal), Muttermilch und Speichel (frühe postnatale Phase). Die Labordiagnose von CMV-Infektionen wird mit Hilfe verschiedener virologischer und immunologischer Techniken zum Nachweis viraler Infektivität, struktureller Viruskomponenten sowie der humoralen und der zellulären Immunantwort durchgeführt. Die Routinediagnostik beruht hauptsächlich auf der Virusisolierung in menschlichen Fibroblasten und dem Einsatz von ELISAs zum Nachweis von CMV-spezifischen Antikörpern und Antigenen.

## Schlüsselwörter:

Kongenitale CMV-Infektion – Risikoabschätzung – Labordiagnose

## Summary:

Cytomegalovirus (CMV) is the most common agent of prenatal (peri- and early postnatal) infection of the newborn with an incidence of 0.2–2.0% (5–10%) depending on the socio-economic status. Only one out of 20 congenitally CMV-infected newborns show serious symptoms. Another two may reveal mental retardation and other significant handicaps in later age. Perinatal CMV infection occasionally causes atypical pneumonia, mostly combined with pneumocystis carinii infections similar to reports of AIDS cases. The risk of vertical infection has been quantified. About 2–4% of pregnant seronegative women (40–60% of all) pass a primary, 10–20% of seropositives a recurrent CMV infection. Every third primary infection may result in vertical CMV transmission with poor prognosis in about 25% (40%) of the offspring infected (in the first half of pregnancy). Sources of vertical infection are semen, maternal cell-associated viraemia, ascending genital virus (prenatally), cervical secretion (perinatal), breast milk and saliva (early postnatally). Laboratory diagnosis of CMV infection is performed by many virological and immunological techniques for detecting viral infectivity, structural components, humoral and cellular immunoresponses. Routine diagnostic service is mainly established by virus cultivation in human fibroblasts and by ELISAs on antibodies and antigens.

## Keywords:

Congenital CMV-infection – risk quantification – laboratory diagnosis

## Einleitung

### *CMV-Infektion und Zytomegalie*

Die Zytomegalie ist in der Regel eine harmlose und symptomlos verlaufende Virus-Infektion beim Menschen. In einigen Fällen, besonders bei immunsupprimierten Personen, kann die Infektion jedoch zu einer sehr gefährlichen bis lebensbedrohlichen Erkrankung führen (1, 2). Zu dem breiten Spektrum klinischer Manifestationen gehören vor allem der Befall des haematopoetischen Systems. Zudem wurden Zytomegalievirusbedingte Symptome ähnlich denen der durch Epstein-Barr-Virus (EBV) verursachten Mononukleose beschrieben (3) (Tab. 1).

### *Folgen der prä- und perinatalen CMV-Infektion*

Im Gegensatz zum EBV kann das Zytomegalievirus vertikal von der Schwangeren auf den Föten übertragen werden. CMV gehört zu den häufigsten Ursachen pränataler Infektionen bei Neugeborenen. Die Inzidenz von intrauterinen Infektionen wird auf 0,2–2%, abhängig von sozialem und wirtschaftlichem Status der Überträgerin, geschätzt (5–8). Im Gegensatz zu Rubella-Infektionen, sind schwere Schädigungen des Embryos jedoch selten. Fötale Gesundheitsschäden, die sowohl das Zentralnervensystem, als auch viscerale Organe einschließlich des haematopoetischen Systems betreffen, werden häufiger beobachtet. In den Industrieländern zeigt nur einer von

Tab. 1: Differentialdiagnose der Zytomegalie (4)

- Infektiöse Mononukleose (Blutbildstörung, LK+, Hepatopathie, Splenomegalie), oft schwierig von der EBV-Mononukleose (M. Pfeiffer) abzutrennen, jedoch ohne heterophile Antikörper, seltener mit Angina; z.T. isoliertes Auftreten der Symptome
- ZNS- und PNS-Befall (Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barre-Syndrom, Polyneuritis), Chorioretinitis
- kardialer (Myokarditis), pulmonaler (Pneumonie), gastrointestinaler (Magenulkus, ulceröse Colitis), exokriner und endokriner Befall; meist symptomfrei
- Befall der Niere und des Knochenmarks (CMV-Übertragung durch Transplantat, Abstoßungskrise)
- akutes und länger anhaltendes Fieber (Sepsisbild)
- Fetopathien

zwanzig CMV-infizierten Neugeborenen klinische Symptome. Dagegen müssen viele der infizierten Neugeborenen für einige Monate als Virusausscheider gelten. Bei weiteren 10% kann es mit zunehmendem Alter zu geistigen Retardierungen und anderen Behinderungen kommen (Tab. 2) (9). Neugeborene, denen Antikörper von ihren seropositiven Müttern diaplazentar übertragen wurden, sind – obgleich nicht geschützt – jedoch mit einem geringeren Erkrankungsrisiko behaftet (11). Perinatale oder früh-postnatale CMV-Infektionen treten zehnfach häufiger auf, als pränatale Virusübertragungen. In seltenen Fällen, besonders bei immunologisch unreifen Frühgeborenen, wird durch CMV eine atypische Pneumonie, meist begleitet von Pneumozystis carinii, verursacht. Weiterhin treten haematologische Störungen, Hepatitis oder Hepatosplenomegalie auf (3). Ähnliche klinische Symptome wurden auch bei CMV-infizierten AIDS-Patienten beobachtet. Als Infektionsquelle für pränatale Virusübertragungen gelten Samen oder eine zellgebundene Virämie der Mutter, während perinatale Infektionen meist durch Viruserkrankungen im Genitalbereich verursacht werden. Muttermilch und Speichel können als Transmissionsweg für eine früh-postnatale Infektion verantwortlich sein. Frühgeburten können das Virus zusätzlich durch

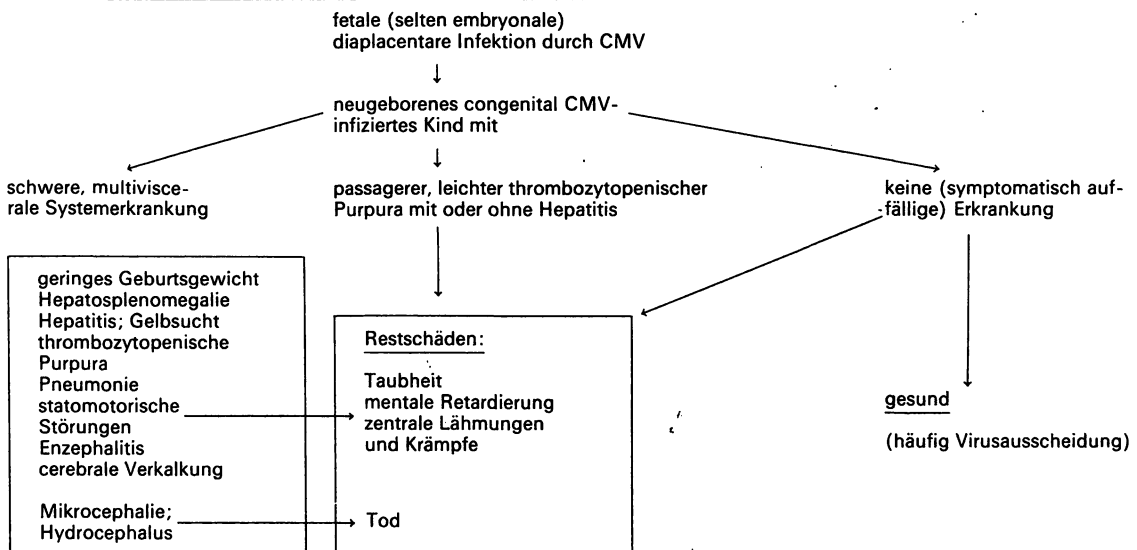
eventuell notwendige Frischbluttransfusionen erwerben. Die geschätzte Inzidenz einer Infektion im Verlauf einer Blutübertragung ist dann am höchsten (13%), wenn der Empfänger seronegativ und der Spender seropositiv ist. Bei etwa der Hälfte der transfundierten Kinder treten anschließend verschiedene Symptome auf, die in ihrer klinischen Auswirkung denen einer perinatal erworbenen Zytomegalie gleichen (12).

## Methodenübersicht

### Epidemiologie und die Risikoabschätzung einer kongenitalen Zytomegalie

Die Epidemiologie von CMV wird weltweit hauptsächlich mit serologischen Methoden untersucht. Im Verlauf des Lebens treten für gewöhnlich zwei Infektionsschübe auf. Der erste Antikörperanstieg tritt während der ersten drei Lebensjahre auf. Ursache hierfür sind die engen Kontakte innerhalb der Familie. In Industrieländern sind nur etwa 20% aller 3–5jährigen mit CMV infiziert, während in Entwicklungsländern sich praktisch die ganze Bevölkerung nach dem fünften Lebensjahr als infiziert erweist. Ein zweiter, wenn auch geringerer Infektionsschub, verläuft zeitlich parallel mit dem Beginn der ersten sexuellen Erfahrungen. Bis zum gebärfähigen Alter weisen etwa 50% der Bevölkerung Antikörper gegen CMV auf. Der Prozentsatz der Antikörperträger ist bei bestimmten Risikogruppen (Bluttransfusions- und immunsupprimierte Organtransplantationsempfänger sowie Prostituierte) wesentlich höher (4). Ingegnen ist bei Krankenschwestern kein erhöhtes Risiko einer CMV-Infektion ermittelt worden (13). Desgleichen zeigten Untersuchungen in Kinderheimen mit guten hygienischen Verhältnissen eine höhere CMV-Durchseuchung (enger Kontakt zu den einzelnen Kindern) als gleichaltrige Kinder, die unter schlechten hygienischen Verhältnissen leben (14). Reihenuntersuchungen über das Risiko einer vertikalen CMV-Übertragung ergaben, daß jährlich ca. 2–4% aller seronegativen Schwangeren eine primäre und ca. 10–20% der seropositiven eine rekurrente CMV-Infektion durchmachen

Tab. 2: Folgen intrauteriner CMV-Infektionen (10)



(15). Jede dritte Primärinfektion führt zu einer vertikalen CMV-Transmission, bei der in 25% der Fälle die Prognosen für das Neugeborene schlecht sind. Tritt die vertikale Infektion während der ersten Hälfte der Schwangerschaft ein, sind sogar 40% der infizierten Neugeborenen gefährdet (16) (Tab. 3).

#### Labordiagnose der CMV-Infektion

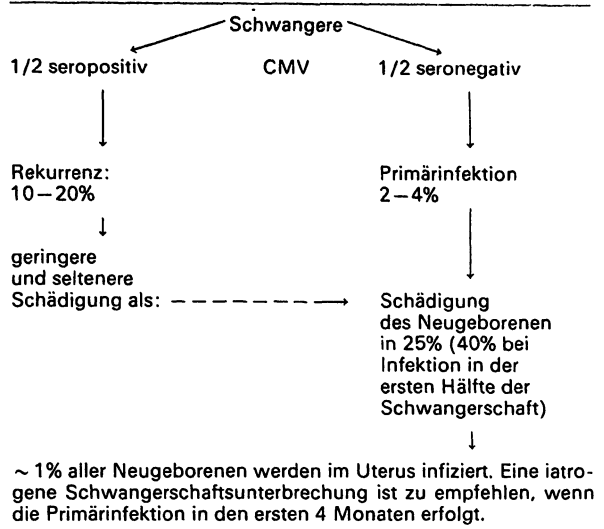
Die Labordiagnose einer CMV-Infektion erfolgt mit vielfältigen virologischen und immunologischen Techniken zum Nachweis viraler Infektiosität, struktureller Viruskomponenten sowie humoraler und immunologischer Antworten (4, 17). Für die Virusisolierung aus Patientenproben werden Urin, Sperma, Speichel, Zervikalabstriche und die Leukozytenfraktion von frischem Blut verwendet. Eine weitergehende Viruscharakterisierung kann durch Protein- und DNA-Analysen erfolgen (18). Nach der Behandlung der CMV-DNA mit Restriktionsendonukleasen können virale DNA-Fragmente gelelektrophoretisch aufgetrennt und so zur Dokumentation von Infektionsketten verwendet werden (19). Aus der DNA-Analyse einzelner Virusstämme erkannte man, daß neben einer endogenen Reaktivierung auch (zusätzlich) exogene Virusinfektionen auftreten können (20). Die Routinediagnostik erfolgt hauptsächlich durch die Virusisolierung auf menschlichen Fibroblasten und dem Nachweis von CMV-spezifischen Antikörpern und Antigenen mit Hilfe von ELISAs.

Antigentests werden in verschiedenen Modifikationen durchgeführt (21). Unter den zahlreichen Methoden zum Antikörpernachweis ist der Festphasen-Immunoassay die wichtigste, da sie die Bestimmung in den Ig-Klassen und Sub-Klassen ermöglicht. Durch den routinemäßigen Einsatz von CMV-spezifischen Serum-IgM-Tests in der Schwangerschaftsserologie wurde eine Prävalenz von 7% bei den IgM-Trägerinnen (in allen Schwangerschaftstrimestern) ermittelt, während sie bei Nichtschwangeren nur 2% beträgt. Bei den IgM-seropositiven Schwangeren treten vertikale CMV-Infektionen dreimal häufiger auf (22). Eine starke Reaktion der CMV-IgM-Antikörper ist im Vergleich zum CMV-IgG-Titer ein Indikator für eine Primärinfektion. Bei einer endogenen Reaktivierung des Virus treten gegenüber dem IgM-Titer wesentlich stärkere IgA- und IgG-3 Antworten auf (IgM kann sogar ganz fehlen) (23). Zur Unterscheidung von primären und sekundären CMV-Infektionen wurde die Western blot-Analyse von Antikörpern eingesetzt (24, 25). Bei Reihenuntersuchungen über die Virusausscheidung konnte eine Zunahme der Zytomeglie-Erkrankungen mit der Dauer der Schwangerschaft ermittelt werden. Hierbei erwies sich der Nachweis durch die Virusisolierung im Vergleich zur immunologischen Diagnose als sensitiver (26). Diese Methode scheint überdies auch die empfindlichste zum Nachweis pränataler und perinataler CMV-Infektionen bei Neugeborenen zu sein (Tab. 4).

### Schlußbetrachtung

Welche Konsequenzen müssen erwogen werden, wenn eine CMV-Infektion während der Schwangerschaft festgestellt wird? Im Falle einer primären CMV-Infektion in der Frühschwangerschaft, sollte eine Blutprobe des Fötus entnommen und der CMV-IgM-Antikörperstatus ermittelt werden. Wenn dieser positiv ausfällt, ist ein Schwangerschaftsabbruch in Betracht zu ziehen (15). Bei negativem Ergebnis oder im Falle einer rekurrenten CMV-Infektion kann die Schwangerschaft fortgesetzt werden, wobei

Tab. 3: Risiko einer intrauterinen CMV Infektion



Tab. 4: Labordiagnose der prä- und perinatalen Zytomegalie

Test	Pränatal	Perinatal früh postnatal
Virusisolierung bzw. Antigen/DNA Nachweis (Urin)	positiv bis 1. Woche p.p.	positiv ab 2. Woche p.p.
quantit. IgM	~ 30% erhöht	unauffällig
spezif. IgM	~ 60% positiv im venösen Nabelschnurblut	positiv ab 2. Woche p.p.
Antikörper ohne Ig-Differenzierung	persistierend positiv	Titeranstieg
„early antigen“-Antikörper	positiv, langsamer Abfall	Titeranstieg u. -abfall

das Neugeborene in regelmäßigen Abständen zu untersuchen ist, um eventuell später auftretende Defekte zu erkennen. Erst nach Entwicklung eines sicheren und wirkungsvollen Impfstoffes, sollte eine Früherkennungsreihenuntersuchung zur Feststellung des CMV-Immunistatus befürwortet werden.

#### Schrifttum:

- DREIKORN, K., DOERR, H. W., GEURSEN, R. G.: Cytomegalovirus (CMV) Infections in Renal Transplant Recipients. Preliminary Results of Prophylaxis by an Intramuscular Human Hyperimmune CMV IgG. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 92, 15-21 (1985).
- PASS, R. F.: Epidemiology and Transmission of Cytomegalovirus. *J. of Infect. Dis.* 152, 243-248 (1985).
- KRECH, U., JUNG, M., JUNG, F.: Cytomegalovirus Infection of Man. S. KARGER, Basel (1971).
- DOERR, H. W., BRAUN, R., MUNK, K.: Human Cytomegalovirus Infection: Recent Developments in Diagnosis and Epidemiology. *Klin. Wochenschr.* 63, 241-251 (1985).
- HANSCHAW, J. B.: Congenital Cytomegalovirus Infection: A Fifteen Year Perspective. *J. Infect. Dis.* 123, 555-561 (1971).
- STAGNO, S., REYNOLDS, D. W., HUANG, E. S., THAMES, S. D., SMITH, R. J., ALFORD, Ch. A. jr.: Congenital Cytomegalovirus Infection Occurrence in an Immune Population. *New Engl. J. Med.* 298, 1254-1258 (1977).
- PECKMANN, C. S. and MARSHALL, W. C.: Infections in Pregnancy. In: *Obstetrical Epidemiology*, 210-262. Academic Press London 1983.
- STERN, H.: Cytomegalovirus Infection in the Neonate and its Prevention. *Postgrad. med. J.* 55, 588-591 (1977).

# Am Ursprung der Infektion

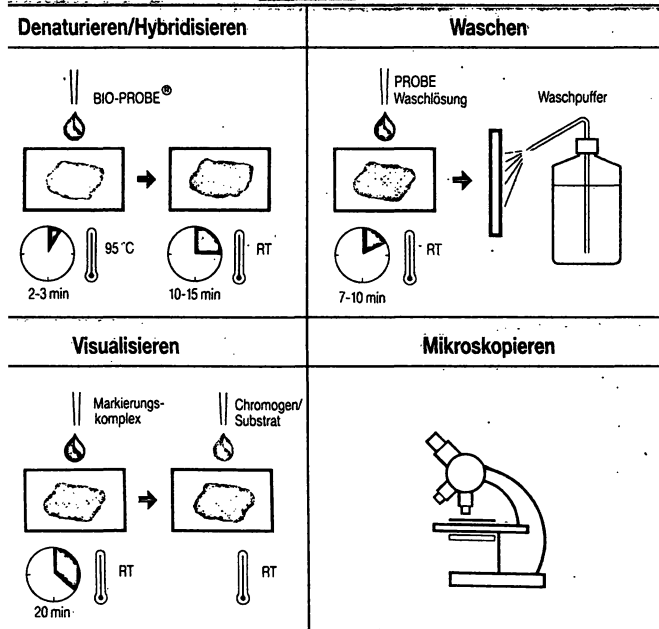
## PATHO-GENE™ biotinylierte DNA-Sonden

**Direkter Erregernachweis durch  
In-situ-DNA-Hybridisierung  
für zytologische und histologische  
Laboruntersuchungen**

<b>ADV5</b>	<b>CMV</b>	<b>EBV</b>
<b>HBV</b>	<b>HSV</b>	<b>Chlamydia</b>

- Hochspezifisch
- Umweltfreundlich
- Einfach und schnell
- Sichtbarmachung durch Enzymreaktion
- Eindeutige Ergebnisse
- Komplettes Kit für 20 Tests

### Methode



9. STAGNO, S., VOLANAKIS, J. E., REYNOLDS, D. W., STROUD, R., ALFORD, Ch. A. jr.: Immune Complexes in Congenital and Natal Cytomegalovirus Infections in Man. *J. Clin. Invest.* 60, 838-845 (1977).

10. DUDGEON, J. A.: Infective causes of human malformations. *Brit. med. Bull.* 32, 77-83 (1976).

11. PHILLIPS, C. F.: Congenital Cytomegalovirus Disease. Is Prevention Possible? *Prog. Med. Virol.* 23, 62-68 (1977).

12. YEAGER, A. S., GRUMET, F. C., HAFLEIGH, E. B., ARVIN, A. M., BRADLEY, J. S., PROBER, C. G.: Prevention of Transfusion-Acquired Cytomegalovirus Infections in Newborn Infants. *J. Pediatr.* 98, 281-287 (1981).

13. BALFOUR, C. L., BALFOUR, H. H.: Cytomegalovirus is not an Occupational Risk for Nurses in Renal Transplant and Neonatal Units. *JAMA* 256, 1909-1912 (1986).

14. SAROV, B., NAGGAU, L., ROSENZWEIG, R., KATZE, S., HAITIN, H., SAROV, J.: Prevalence of Antibodies to Human Cytomegalovirus in Urban, Kibbutz and Bedouin Children in Southern Israel. *J. of Med. Virol.* 10, 195 (1982).

15. ENDERS, G.: Diagnosis of Cytomegalovirus Infection. In: *Diagnosis of Infectious Diseases - New Aspects.* SIMON, C., WILKINSON, P. (Ed.), C. SCHATTAUER-  
Stuttgart-New York (1986).

16. STAGNO, S., PASS, R. F., CLOUD, G., BRITT, W. J., HENDERSON, R. E., WALTON, P. D., VEREN, D. A., PAGE, F., ALFORD, Ch. A. jr.: Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *JAMA* 256, 1904-1908

17. DOERR, H. W., HOLTZ, T., FRAUNHOFFER, M., BRAUN, R.: Immunologische Diagnostik der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion. *Lab. med.* 9, 28-35 (1985).

18. REISER, H., KÜHN, J., DOERR, H. W., KIRCHNER, H., MUNK, K., BRAUN, R.: Human Cytomegalovirus Replicates in Primary Human Bone Marrow Cells. *J. gen. Virol.* 67, 2595-2604 (1986).

19. HUANG, E. S., ALFORD, Ch. A., REYNOLDS, D. W., STAGNO, S., Pass, R. F.: Molecular Epidemiology of Cytomegalovirus Infections in Women and their Infants. *N. Engl. Med.* 303, 958-962 (1980).

20. CHOU, D.: Acquisition of Donor Strains of Cytomegalovirus-Renal Transplant-Recipients. *New. Engl. J. Med.* 314, 1418 (1986).

21. YOLKEN, R. H., STOPA, P.: Comparison of Seven Enzyme Immunoassay-Systems for Measurement of Cytomegalovirus. *J. Clin. Microbiol.* 6, 543-551 (1980).

22. SCHMITZ, H., KAMPA, D., DOERR, H. W., LUTHARD, T., HILLEMANN, H. G.: IgM Antibodies to Cytomegalovirus During Pregnancy. *Arch. Virol.* 53, 177-184 (1977).

23. DOERR, H. W., RENTSCHLER, M., SCHEIFLER, G.: Serological Detection of Active Infections with Human Herpesviruses (CMV, EBV, HSV, VZV): Diagnostic Potential of IgA-Class and IgG-Subclass-Specific Antibodies. *Infect.* 15, 93-98 (1987).

24. LANDINI, M. P., RE, M. C., MIROLO, G., BALDASSARI, B., LA PLACA, M.: Human Immune Response to Cytomegalovirus Structural Polypeptides Studied by Immunoblotting. *J. Med. Virol.* 17, 303-311 (1985).

25. SCHMITZ, H., MOHR, H., MAJOUBI, M.: Differentiation between Primary and Recurrent Cytomegalovirus Infections. *Arch. Virol.* 90, 41-51 (1986).

26. REYNOLDS, D. W., STAGNO, S., HOSTY, T. S., TILLER, M., ALFORD, Ch. A. jr.: Maternal Cytomegalovirus Excretion and Perinatal Infection. *New Engl. J. Med.* 289, 1-5 (1973).

### Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. H. W. Doerr,  
Dipl.-Biol. H. Rabenau,  
Apotheker W. Braun  
Abt. für Med. Virologie  
Zentrum der Hygiene d. Univ.-Kliniken  
Paul-Ehrlich-Straße 40  
6000 Frankfurt/Main 70

## HI-TECH DIAGNOSTIK

Resultat kreativer Forschung



**Ortho Diagnostic Systems GmbH**

Karl-Landsteiner-Str. 1 · D-6903 Neckargemünd · ☎(06223) 77-0

Bestellruf ☎ 0130/5050 · Bundesweit zum Ortstarif

© ODS 1987