

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/79982> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Berman- de Jong, E.P.

**Title:** Viral infections in young infants : epidemiologic and diagnostic aspects of ToRCH, enterovirus and human parechovirus

**Issue Date:** 2019-10-31

**10**

**DUTCH SUMMARY / NEDERLANDSE SAMENVATTING**

## VIRALE INFECTIES BIJ JONGE ZUIGELINGEN

### Epidemiologische en diagnostische aspecten van 'ToRCH' en Enterovirus- en Parechovirusinfecties

Het doel van dit proefschrift was enerzijds het onderzoeken van de opbrengst van 'ToRCH-diagnostiek' bij neonaten met lenticulostriale vasculopathie (LSV) of dysmaturiteit (deel A). Het tweede deel (deel B) beschrijft de epidemiologie en klinische symptomen, inclusief korte termijn follow-up van een door enterovirus (EV) of humaan parechovirus (HPeV) geïnduceerd sepsisachtig beeld bij jonge zuigelingen. Dit proefschrift vult de huidige kennis aan en nuanceert de indicaties voor het verrichten van diagnostiek naar beide groepen van verwekkers en geeft toegevoegd inzicht in de mate waarin kinderen poliklinisch vervolgd kunnen worden na een EV- of HPeV-infectie.

**Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie met de klinische achtergrond van dit proefschrift. Congenitale infectie met een van de 'ToRCH'-pathogenen kent een relatief lage incidentie in Nederland, maar diagnostiek naar deze verwekkers wordt regelmatig aangevraagd bij verschillende indicaties, bij sommige daarvan is dat niet noodzakelijk. In tegenstelling, EV- en HPeV-infecties komen zeer frequent voor bij jonge zuigelingen, maar worden nog met enige regelmaat gemist omdat er niet altijd diagnostiek verricht wordt naar deze virussen. Daarnaast is er nog weinig bekend over de follow-up na een bewezen EV- of HPeV-infectie.

## DEEL A: TORCH

Het eerste deel van dit proefschrift onderzoekt twee relatief vaak voorkomende redenen waarom diagnostiek naar de 'ToRCH'-pathogenen wordt verricht, namelijk LSV en dysmaturiteit.

In **hoofdstuk 2** wordt de associatie tussen congenitale ToRCH-infectie en LSV op een echo cerebrum onderzocht. Wanneer we de data uit onze studie combineren met voorgaande studies over dit onderwerp, is de incidentie van een 'ToRCH'-infectie bij neonaten met LSV 7% (32/442), waarvan de overgrote meerderheid CMV positief (25/32, 78%) bleek te zijn. Concluderend kan worden gesteld dat bij neonaten met geïsoleerde LSV, routinematig screenen op alle ToRCH-pathogenen onvoldoende oplevert en dat kan worden volstaan met een CMV urine PCR.

**Hoofdstuk 3** onderzoekt de associatie tussen neonaten met geïsoleerde, onverklaarde dysmaturiteit en een congenitale infectie met een van de ToRCH-pathogenen.

Congenitale CMV werd gediagnosticeerd bij 2/112 (2%) van de studiepopulatie. Andere ToRCH-pathogenen werden niet aangetoond. Neonaten met geïsoleerde, onverklaarde dysmaturiteit zouden moeten worden getest op congenitale CMV, maar niet standaard ook op de andere pathogenen uit de ToRCH-groep.

De verschillende diagnostische mogelijkheden bij verdenking op een 'ToRCH'-infectie worden besproken in het overzichtsartikel in **hoofdstuk 4**. Een infectie met een van de ToRCH-pathogenen is een differentiaal diagnostische overweging bij een variëteit aan ernstige en milde systemische en/of cerebrale symptomen. Elk van de ToRCH-pathogenen wordt beschreven en de overeenkomsten en verschillen worden aangegeven. Daarnaast worden de diagnostische tests besproken en wordt de clinicus eraan herinnerd dat 'ToRCH-screening' niet één enkele serologische test is, maar kan bestaan uit (herhaalde) multipole serologische tests of PCR, welke in sommige gevallen sensitiever en specifiek is. Het bepalen van de meest bruikbare diagnostische test is onder andere afhankelijk van lokale epidemiologie, maternale serologische status (1<sup>e</sup> trimester) en klinische symptomen bij moeder en neonaat.

## DEEL B

Het tweede deel van dit proefschrift onderzoek jonge zuigelingen met een sepsisachtig beeld veroorzaakt door EV of HPeV.

In **hoofdstuk 5** worden zuigelingen, onder de leeftijd van 3 maanden, die werden opgenomen op een reguliere kinderafdeling (medium care) met een sepsisachtig beeld bestudeerd. De epidemiologie en het klinisch beeld van EV en HPeV als veroorzaker daarvan, worden beschreven. In onze studiepopulatie van zuigelingen tot 90 dagen oud met een sepsisachtig beeld wordt een nog groter aandeel van EV en HPeV als verwekker gevonden dan in eerdere studies. Gecombineerd zijn EV en HPeV de verwekker in 52% van de gevallen. De seizoensgebonden epidemiologie van EV en HPeV is heel specifiek. EV heeft een jaarlijkse piekincidentie in de zomermaanden. HPeV heeft ook een piekincidentie in de zomermaanden, maar dan om het (even) jaar. Beiden zijn in geen enkel seizoen volledig afwezig. Wat betreft de klinische symptomen, is het belangrijk om alert te blijven op het feit dat EV en HPeV een vergelijkbaar klinisch beeld veroorzaken als een (ernstige) bacteriële verwekker doet. Het toevoegen van EV en HPeV PCR in serum en liquor aan de standaard sepsis work-up bij jonge zuigelingen is dan ook noodzakelijk.

**Hoofdstuk 6** onderzoekt neurologische betrokkenheid bij kinderen tot 90 dagen oud die opgenomen werden vanwege een door EV of HPeV veroorzaakt sepsisachtig beeld. We

onderzochten de aanwezigheid van neurologische symptomen in een klein prospectief cohort van kinderen met een door EV of HPeV veroorzaakte sepsisachtige ziekte tot een jaar na de infectie. Er werden op cerebrale beeldvorming (echo cerebrum tijdens opname en MRI 4–6 weken na infectie) geen afwijkingen gedetecteerd. Op de leeftijd van 1 jaar werd geen verschil in neurologische ontwikkeling gevonden (BSID-II) in vergelijking met gezonde Nederlandse kinderen van dezelfde leeftijd. Sterke conclusies zijn nog niet mogelijk vanwege het kleine studiegroep en de korte duur van de follow-up.

In **hoofdstuk 7** werd myocardiale betrokkenheid bij jonge baby's met een door EV of HPeV veroorzaakte sepsisachtige ziekte bestudeerd. Geen van de onderzochte baby's ontwikkelde klinische symptomen van acute myocarditis. Er waren geen klinisch relevante verschillen tussen cardiale markers, ECG- en echocardiografische bevindingen in zowel EV- of HPeV-positieve als EV- of HPeV-negatieve kinderen. Het is dus niet nodig om kinderen met sepsisbeeld door EV- of HPeV-infectie, die geen intensive care zorg nodig hebben, standaard te screenen op myocardiale betrokkenheid. Klinische waakzaamheid voor tekenen van myocardiale betrokkenheid blijft gerechtvaardigd.

**Hoofdstuk 8**, de algemene discussie, zet de conclusies van dit proefschrift in een breder wetenschappelijk perspectief en geeft suggesties voor implementatie en toekomstig onderzoek.

