

Strategimøte 2006:

# Virusinfeksjoner ved immunsvikt

Program

Oppsummering og anbefalinger

Sammendrag av forelesninger

Redaktører:

Halvor Rollag

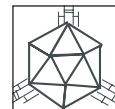
Gunnar Størvold

Helge Myrmel

Svein Arne Nordbø

Ingeborg Aaberge

Gunnar Hoddevik





# STRATEGIMØTE

VIRUSINFEKSJONER VED IMMUNSVIKT

2. NOVEMBER 2006

**Mor Guldbergstuen**

**Diakonissehuset**

PROGRAM

OPPSUMMERING OG ANBEFALINGER

SAMMENDRAG AV FORELESNINGER

Programkomité

Halvor Rollag,  
Gunnar Størvold, Helge Myrmel og Svein Arne Nordbø

Referansegruppe for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISBN: 978-82-8082-209-3 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-213-0 elektronisk utgave



<b>INNHold:</b>	<b>side</b>
Program	5
Oppsummering med kliniske aspekter og anbefalinger for de mest aktuelle virus	9
Virusinfeksjoner ved primær og sekundær immunsvikt hos voksne <i>Ingvild Nordøy, Rikshospitalet</i>	31
Virusinfeksjoner ved primær eller sekundær immunsvikt hos barn <i>Tore Abrahamsen, Barneklubben Rikshospitalet</i>	33
Diagnostikk ved HSV-I og II samt VZV <i>Gro Njølstad, Mikrobiologisk avdeling Haukeland sykehus</i>	35
Diagnostikk av EBV-infeksjon og PTLD-overvåkning <i>Ellen Holter, Mikrobiologisk inst. Rikshospitalet, Oslo</i>	39
Diagnostikk av CMV-infeksjoner <i>Halvor Rollag, Mikrobiologisk inst. Rikshospitalet</i>	41
Diagnostikk av HHV6, HHV7, HHV8 <i>Svein Arne Nordbø, Mikrobiologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim</i>	43
Diagnostikk av Hepatitt B og Hepatitt C <i>Bent von der Lippe, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål sykehus</i>	47
Diagnostikk ved luftveisinfeksjoner (inklusive adenovirusinfeksjoner) <i>Svein Arne Nordbø, Mikrobiologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim</i>	49
Diagnostikk ved enterovirusinfeksjoner <i>Andreas Christensen, Mikrobiologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Trondheim</i>	53
Diagnostikk ved parvovirusinfeksjoner <i>Anne Lise Bruu, Mikrobiologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg</i>	57
Diagnostikk ved polyomavirusinfeksjoner (JCV og BKV) <i>Ingvild Nordøy, Mikrobiologisk avdeling, Rikshospitalet</i>	61
Diagnostikk ved papillomavirusinfeksjoner <i>Peter Jepsen, Avdeling for patologi, Rikshospitalet</i>	63
Deltagerliste	67



## PROGRAM

- 10 00 Referansegruppens leder ønsker velkommen.  
Kort innledning ved programkomiteens leder, Halvor Rollag.
- 10 10 **Ingvild Nordøy:** Virusinfeksjoner ved primær og sekundær immunsvikt hos voksne.
- 10 40 **Tore Abrahamsen:** Virusinfeksjoner ved primær eller sekundær immunsvikt hos barn.
- 11 05 **Gro Njølstad:** Diagnostikk ved HSV-I og II samt VZV.
- 11 20 *Kaffepause*
- 11 35 **Ellen Holter:** Diagnostikk av EBV-infeksjon og  
PTLD (post transplantation lymphoproliferative disorder)-overvåking.
- 11 50 **Halvor Rollag:** Diagnostikk av CMV-infeksjoner.
- 12 05 **Svein Arne Nordbø:** Diagnostikk av HHV6, HHV7, HHV8.
- 12 20 **Bent von der Lippe:** Diagnostikk av Hepatitt B og Hepatitt C.
- 12 40 *Lunsj*
- 13 40 **Svein Arne Nordbø:** Diagnostikk ved luftveisinfeksjoner (inklusive  
adenovirusinfeksjoner).
- 13 55 **Andreas Christensen:** Diagnostikk ved enterovirusinfeksjoner.
- 14 10 **Anne Lise Bruu:** Diagnostikk ved parvovirusinfeksjoner.
- 14 25 **Ingvild Nordøy:** Diagnostikk ved polyomavirusinfeksjoner (JCV og BKV).
- 14 40 *Kaffepause*
- 14 55 **Peter Jebsen:** Diagnostikk ved papillomavirusinfeksjoner.
- 15 15 **Gunnar Størvold og Halvor Rollag:** Diskusjon/Anbefalinger.
- 16 30 *Slutt*





**OPPSUMMERING**

**MED**

**KLINISKE ASPEKTER**

**OG**

**ANBEFALINGER**

**FOR DE MEST AKTUELLE VIRUS**



# Kliniske aspekter hos voksne

## *Primær B-cellesvikt:*

Kronisk enterovirus meningoencefalitt  
HBV og HCV får et mer aggressivt forløp

## *Primær T-cellesvikt:*

Praktisk talt ikke forekommende

## *Sekundær T-cellesvikt:*

HIV-infeksjon

- Residiverende infeksjoner med virus i herpesvirusfamilien
- CMV-retinit ved  $<100$  CD4+ celler/ $\mu$ l
- JC-virus gir progressiv multifokal leukoencefalopati
- Økt insidens av papillomavirusindusert cervixcancer hos kvinner

Iatrogen T-cellesvikt (immunsupprimerende medikamenter) etter allogene organ- eller stamcelletransplantasjoner.

HSV1/2: Mer eller mindre utbredte reaktiverede infeksjoner

VZV: Zoster, ofte over flere dermatomer

EBV: PTLD eller febersykdom

CMV: CMV-syndrom eller ulike organmanifestasjoner

HHV6/7: Febersykdom eller ingen sykdom

HHV8: Kaposi sarkom i enkelte populasjoner

BK-virusinfeksjoner:

Nyre-Tx: ureterstenose, nefritt

Stamcelle-Tx: Hemorrhagisk cystitt

Parvovirus B-19:

Tendens til kronisk forløp og utvikling av erythropoietin-resistent anemi.

Papillomavirus:

Økt insidens av cervixcancer og hudcancer.

Luftveisvirus:

Mer stormende forløp av influensavirus og RS-virus-infeksjoner.

Adenovirus: Kan gi systemisk infeksjon med alvorlig forløp.

Hepatitt C virusinfeksjoner får hyppigere et kronisk forløp.

Hepatitt B virusinfeksjoner får hyppigere et kronisk forløp. Reaktivering kan forekomme.

Ett individ kan også være infisert med flere ulike agens samtidig som kan potensierte eller inhibere sykdomsbildet, for eksempel CMV, CMV og BKV eller CMV og luftveisvirus.

# Kliniske aspekter hos barn

## *Primær immunsvikt:*

- X-bundet defekt av IL2-reseptor på T-lymfocytter
  - Herpesvirusgruppen: HSV1/2, CMV, VZV, EBV, enterovirus, RSV
- X-bundet agammaglobulinemi
  - Enterovirus-encefalitt med kronisk forløp

## *Sekundær immunsvikt (hyppigere virusinfeksjoner enn ved primær immunsvikt):*

- Immunsuppresjon etter allogen organtransplantasjon
  - Herpesvirusgruppen er viktigste årsak til alvorlig sykdom.
  - CMV i blod monitoreres med kvantitativ PCR ukentlig første 3 måneder deretter månedlig i 9 måneder.
  - EBV kan gi "post transplantation lymphoproliferative disorder" og fare for utvikling av lymfom, først og fremst ved primærinfeksjon.
  - EBV-primærinfeksjon kan også gi andre alvorlige sykdomsmanifestasjoner.
  - EBV i blod monitoreres 1 gang per måned det første år. Senere monitoreres dem som har høy "viral load" eller kraftig immunsuppresjon.
  - HSV og VZV diagnostikk ved symptomer:
    - Aciclovirprofylakse kan være aktuelt.
    - Varicellavaksine kan også overveies.
  - Polyomavirus; BK-virus og JC-virus:
    - BKV: Nefropati ved nyre Tx.
    - JCV: Progressiv multifokal leukoencefalopati.
  - Adenovirusinfeksjoner gir ofte leveraffeksjoner i tillegg til luftveis- og gastrointestinale infeksjoner. Virusutskillelsen kan være langvarig.

## *Allogen stamcelletransplantasjon*

- Ikke så ofte virusinfeksjoner som ved andre allogene organtransplantasjoner
- CMV-infeksjoner er det største problemet.
- BK-virus kan gi hemorrhagisk cystitt

Ved alle former for sekundær T-cellesvikt kan pasientene få relativt alvorlige infeksjoner med rotavirus, adenovirus og RS-virus. Langvarig utskillelse av virus er vanlig.

# Oversikt over de mest aktuelle virus

## HSV 1/2

### **Klinisk betydning**

Alvorlige infeksjoner først og fremst ved T-celle-immunsvekkelse og ved kjemoterapi mot kreft. Vanligvis reaktivert infeksjon, men primærinfeksjon kan også forekomme. Infeksjonene er karakterisert ved større utbredelse og lengre varighet enn hos immunfriske. Videre sees andre lokalisasjoner enn mukokutan, slik som GI-tractus, trachea, bronkier, lunger, lever og CNS.

### **Profylaksemuligheter**

Aciclovirprofylakse er effektiv, men hindrer ikke residiv etter seponering. Aciclovir gis som profylakse etter allogent benmargstransplantasjon.

### **Immunstatus us.**

HSV 1+2-IgG med EIA-teknikk.  
Spesifikk HSV1 og HSV2-serologi er sjelden indisert.

### **Anbefalt prøvemateriale**

Serum for HSV-IgG –antistoffer (indikerer mulighet for reaktivering). HSV-IgM us. har ingen diagnostisk verdi.  
Penselprøve fra mukokutane lesjoner som er tilgjengelige.  
Bronkialskyllvæske ved nedre luftveisinfeksjoner, evt. transbronkial biopsi.  
Biopsi fra GI-tractus og lever.  
Spinalvæske.

### **Transport av prøvemateriale**

Spinalvæske sendes uten tilsetning, mens penselprøver og de øvrige prøvematerialer sendes på virustransportmedium. Prøven bør oppbevares kjølig (+4°C) og transporteres snarest mulig til laboratoriet.

### **Anbefalte påvisningsmetoder**

Antistoffer:

EIA

Påvisning av virus:

HSV1- og HSV2-PCR anbefales som standard.

Cellekulturdyrking er et alternativ ved mukokutane infeksjoner, men aldri ved CNS-infeksjoner.

IF-teknikk kan brukes som hurtigdiagnostikk ved mukokutane lesjoner.

### **Overvåkningsprogram**

Immunstatusundersøkelse.

Diagnostikk bare ved symptomer.

### **Resistens**

HSV1 og HSV2 kan utvikle resistens mot aciclovir. Det forekommer først og fremst ved AIDS og i mindre grad etter organtransplantasjoner. Fenotypisk eller genotypisk resistensbestemmelse gjøres ikke i Norge. (I Gøteborg utføres fenotypisk resistensbestemmelse).

## Varicella-Zostervirus

### Klinisk betydning

Mer enn 90% av den voksne befolkningen har gjennomgått VZV-infeksjon og har IgG-antistoffer.

Ved primærinfeksjon hos pasienter med T-cellesvikt vil infeksjonssykdommen ofte få et alvorlig forløp. Ca 30% får pneumoni, men andre organer kan også bli angrepet. Infeksjonen har høy dødelighet.

Reaktivering av VZV skjer hos 10-50% av pasientene avhengig av type immunsvikt.

Reaktivert VZV-infeksjon er karakterisert av tendens til langvarig og mer generalisert utbrudd.

### Profylakse muligheter

Attenuert VZV-vaksine (Varilrix) er tilgjengelig. Vaksine anbefales til antistoff-negative personer. Grad av immunrespons må testes.

Varicellahyperimmunglobulin og valaciclovir tabletter kan gis posteksposisjonelt.

### Immunstatus us.

VZV-IgG EIA.

### Anbefalt prøvemateriale

Serum for VZV-IgG antistoffer, immunstatusundersøkelse. (VZV-IgM us. har ingen verdi).

Penselprøve fra mukokutane lesjoner som er tilgjengelige.

Bronkialskyllvæske ved nedre luftveisinfeksjoner, evt. transbronkial biopsi

Biopsi fra GI-tractus og lever.

Spinalvæske.

### Transport av prøvemateriale

Spinalvæske sendes uten tilsetning mens de øvrige prøvematerialer sendes på virustransportmedium. Prøven bør oppbevares kjølig (+4°C) og transporteres snarest mulig til laboratoriet.

### Anbefalte påvisningsmetoder

Antistoffer:

EIA

Påvisning av virus:

VZV-PCR anbefales som standard.

Cellekultur dyrkning anbefales ikke pga. lav sensitivitet.

IF-teknikk kan brukes som hurtigdiagnostikk ved mukokutane lesjoner.

### Overvåkningsprogram

Immunstatusundersøkelse er sterkt å anbefale.

Diagnostikk ved symptomer.

### Resistens

Aciclovirresistens forekommer sjelden ved terapilengde kortere enn 3 uker.

Genotypisk eller fenotypisk resistensbestemmelse utføres ikke i Norge.

## Epstein Barr virus

### Klinisk betydning

EBVs betydning ved T-celle-immunsivikt skyldes først og fremst dets evne til å fremkalle B-cellelymfomer Hos transplanterte pasienter vil dette starte som en "post transplantation lymphoproliferative disorder" (PTLD). Etter allogen organtransplantasjon er insidensen av PTLD 0,5% til 2%. Det er først og fremst de som får en EBV-primærinfeksjon som utvikler PTLD. Derfor ser vi det hyppigst hos barn. Andre kliniske tilstander er feber, tretthet, myelitt og encefalitt.

### Profylakse muligheter

Ingen

### Immunstatus us.

EBVCA-IgG er gullstandard for immunstatus undersøkelser. Men en kan også bruke EBNA-IgG. Da må imidlertid de EBNA-IgG-negative undersøkes for EBVCA-IgG, fordi noen mister sine EBNA-IgG-antistoffer en stund etter primærinfeksjonen.

### Anbefalt prøvemateriale

Serum for EBV-immunstatus og serologisk diagnostikk.

EDTA-blod for kvantitativ EBV-PCR.

Spinalvæske: EBV-PCR.

### Anbefalte påvisningsmetoder

Serologisk undersøkelse: EBNA-IgG, EBVCA-IgG og EBVCA-IgM EIA for diagnostikk av primærinfeksjon og reaktivering.

Påvisning av EBV i prøvematerialer gjøres ved PCR. I biopsier kvalitativ og i blod kvantitativ PCR.

### Overvåkningsprogram

Ved fare for utvikling av PTLD gjøres kvantitativ EBV-PCR i blod hver 3. måned i to år etter transplantasjonen.

### Tolkning av kvantitativ EBV-PCR i blod

Mengden virus i blod varierer fra  $10^2$  til  $10^7$  DNA-kopier/ml blod. Det er ingen direkte sammenheng mellom sykdomsutvikling og mengde virus i blod, men det er pasientene med de høyeste verdier som tenderer til å utvikle PTLD.

## Cytomegalovirus

### **Klinisk betydning**

CMV-sykdom opptrer vanligvis fra 5-6 uker etter allogen organtransplantasjon. CMV-sykdom som opptrer de første 3 måneder etter transplantasjon, kalles tidlig CMV-sykdom. Sykdom som opptrer senere kalles sen ("late") CMV-sykdom.

CMV-syndrom er den mildeste variant av CMV-sykdom og ledsages av feber, tretthet og leukopeni. Ved CMV-sykdom vil en ha organmanifestasjoner som interstitiell pneumoni, hepatitt, myokarditt, GI-ulcera, encefalitt og retinitt.

Hos AIDS-pasienter ser en først og fremst interstitiell pneumoni og retinitt.

CMV-infeksjon de første 3 måneder etter Tx kan også medvirke til økt dødelighet, hjertekarsykdommer, tap av graft og diabetes mellitus.

Primær CMV-infeksjon etter transplantasjon ser en hos 70% av resipienter som var CMV-IgG negative pre-transplantasjon og som fikk organ fra en CMV-IgG positiv donor. Flesteparten av disse (80%) får kliniske symptomer. Ca 70% av resipientene som var CMV-IgG positive før transplantasjon vil få CMV-infeksjon. Men bare 20% av disse vil få kliniske symptomer. Etter stamcelletransplantasjon ser en CMV-infeksjon først og fremst i forbindelse med immunsupprimerende behandling av "graft versus host disease".

Også ved autolog stamcelletransplantasjon kan CMV reaktiveres, men her er CMV-infeksjonen vanligvis uten klinisk betydning.

Hos immunsupprimerte pasienter kan CMV-infeksjon forekomme sammen med andre virusinfeksjoner som f. eks andre virus i herpesgruppen, BK-virus og adenovirus. Ved ko-infeksjon kan virus forsterke hverandres sykdomsfremkallende aktivitet.

Ved CMV-infeksjon ser en også økt hyppighet av invasive bakterie- og soppinfeksjoner.

### **Profylaksemuligheter**

Valganciclovirprofylakse i de første tre måneder etter organtransplantasjon brukes mange steder. Andre gir slik profylakse i forbindelse med rejeksjonsbehandling.

Ved CMV- retinitt hos AIDS-pasienter gis valganciclovir som profylakse mot resisdiv etter vellykket behandling med ganciclovir intravenøst.

### **Immunstatus us.**

Immunstatus-undersøkelse (CMV-IgG) av donor og resipient før transplantasjon er viktig. CMV-IgG negative resipienter som får organ fra CMV-IgG positiv donor er ca fire ganger mer utsatt for CMV-sykdom. Hos alle pasienter som får immunsupprimerende behandling bør en kjenne CMV-IgG immunstatus.

### **Anbefalt prøvemateriale**

Serologi: Serum eller EDTA-plasma,

CMV-PCR: EDTA-blod eller EDTA-plasma.

Biopsier fra GI- traktus, transbronkialbiopsier, myokardbiopsier etc.

Bronkialskyllvæske og urin har begrenset diagnostisk verdi idet de svært ofte inneholder CMV uten at det er relatert til sykdom.

### **Transport av prøvemateriale**

EDTA-blod og plasma og andre prøvematerialer for påvisning av CMV oppbares kjølig og sendes laboratoriet så snart som mulig.

### **Anbefalte påvisningsmetoder**

CMV-PCR (alternativt NASBA). Virus kan påvises i blod 3-6 uker etter Tx.



Dyrkning er lite sensitivt og tar lang tid.

Husk å sende biopsi også til patolog for påvisning av CMV ved immunologisk og molekylærbiologisk teknikk.

### **Overvåkningsprogram**

Pasienter som gjennomgår allogen organ- eller stamcelletransplantasjon bør overvåkes for CMV-infeksjon. Det gjøres best ved kvantitativ påvisning av CMV i plasma eller fullblod ved PCR, 1 gang per uke de første tre måneder og deretter 1 gang per måned i 9 måneder.

Ved andre tilstander etter klinisk vurdering.

### **Tolkning av CMV-PCR i blod**

Det er store individuelle variasjoner mht hvilken mengde virus i blod som gir symptomer.

Ved CMV-DNA-mengder i blod (plasma) over 5000 DNA-kopier/ml øker sjansen for klinisk sykdom.

### **Resistens**

Resistens mot ganciclovir utvikles vanligvis etter lengre tids behandling. Resistens kan ses allerede etter tre ukers behandling, men hos de fleste ser en ikke resistensmutasjoner før etter to måneders behandling. Resistens påvises som resistensmutasjoner i UL97 genet eller virus-DNA-polymerasegenet (UL54). Resistensbestemmelsen utføres på DNA ekstrahert fra prøvematerialet.

## **Humant herpesvirus 6**

To varianter 6A og 6B

### **Klinisk betydning**

Hos immunosupprimerte pasienter ser en oftest reaktivering av HHV-6B. Reinfeksjoner forekommer. Alvorlig infeksjonssykdom forekommer sjelden. Men HSV-6 er nevrotropt og kan gi encefalitt/meningitt. En mener at HHV6 infeksjon induserer økt replikasjon av andre herpesvirus og HIV og derved bidrar til sykdomsutvikling. Mye taler for at HHV6 først og fremst er en kofaktor.

Benmargstransplanterte pasienter:

Encefalitt/encefalopati, interstitiell pneumoni, utløsning av GVHD, feber, utslett, benmargsuppresjon.

Organtransplanterte pasienter:

HHV6 kan påvises i blod 2-4 uker etter Tx.

Ukarakteristisk febersykdom, pneumoni, encefalitt.

HIV:

Ukarakteristisk febersykdom, encefalitt, pneumoni.

### **Profylaksemuligheter**

Antagelig valganciclovirprofylakse

### **Immunstatus us.**

Ikke rutine

### **Anbefalt prøvemateriale**

EDTA-blod, spinalvæske, bronkialsyllevæske og benmarg

### **Anbefalte påvisningsmetoder**

Kvantitativ PCR er å foretrekke.

### **Overvåkningsprogram**

Vanligvis ikke påkrevet

### **Resistens**

Det kan påvises resistensmutasjoner i UL69 proteinkinasegenet som medfører resistens mot ganciclovir. Slike mutasjoner kan påvises ved sekvensering av dette genen. Ikke rutinemetode.

## Humant herpesvirus 7

### Klinisk betydning

HHV7 kan påvises i blod og andre prøvematerialer, men den kliniske betydning er svært usikker. Det er visse holdepunkter for at HHV7 kan være en kofaktor ved utløsning av reaksjon av transplanterte organer.

### Profylaksemuligheter

Ingen

### Immunstatus us.

Ingen

### Anbefalt prøvemateriale

EDTA-blod, spinalvæske

### Anbefalte påvisningsmetoder

HHV7-DNA-PCR

### Overvåkningsprogram

Ikke aktuelt

### Resistens

Ikke aktuelt

## Humant herpesvirus 8

### Klinisk betydning

Utbredelsen av HHV8 varierer. I Norge er svært få mennesker infisert og sykdommer forårsaket av HHV8 derfor et minimalt problem. Sykdom skyldes reaktivering av virus. Organtransplanterte pasienter:

Kaposi sarkom

HIV-pasienter:

Kaposi sarkom, body cavity based lymphoma, primary effusion lymphoma, multicentric Castleman's disease

### Profylaksemuligheter

I endemiske områder vil serologisk us før Tx hindre overføring med transplantatet.

### Immunstatus us.

Antistoffundersøkelse (EIA)

### Anbefalt prøvemateriale

Immunstatus: serum

PCR: EDTA-blod, biopsi

### Anbefalte påvisningsmetoder

HHV-8-DNA PCR-påvisning fra blod og biopsier.

Antistofftesting kan være et nyttig supplement da opptil halvparten av infiserte personer ikke har påvisbart HHV-8 DNA i perifere lymfocytter.

**Overvåkningsprogram**

Ikke aktuelt i Norge

**Resistens**

Ikke aktuelt

## HEPATITT

Hos immunsupprimerte pasienter vil virus som hepatitt B virus og hepatitt C virus forårsake de mest alvorlige former for infeksjøs hepatitt. Hepatitt sees også ved infeksjon med cytomegalovirus, Epstein Barr virus, herpes simplex virus og adenovirus. Immunsupprimerte pasienter kan selvsagt også bli infisert med de vanlige hepatittvirus som hepatitt A virus, og hepatitt E virus. Hepatitt D virus forekommer sjelden på våre breddegrader. Her omtales hepatitt B virus og hepatitt C virus.

### Hepatitt B virus

DNA-virus som bare replikerer i hepatocytter.

Åtte genotyper (A-H)

#### Klinisk betydning

HBV-infeksjon har to hovedforløpsformer, den akutte og den kroniske. T-celleimmunitet kontrollerer HBV-replikasjon og kan eliminere HBV-infiserte celler. Derfor kan akutt HBV-infeksjon få et alvorligere forløp og ha større tendens til å bli kronisk ved T-cellesvikt.

Følgende kombinasjoner av HBV-markører kan sees ved kroniske HBV-infeksjoner:

- HBsAg positiv, HBeAg positiv, anti-HBc positiv og anti-HBs negativ med høye HBV-DNA-titre ( $10^5$ - $10^6$  kopier /ml).
- HBsAg positiv, anti-HBe positiv, anti-HBc positive og anti-HBs negativ. Ofte lave HBV-DNA-titre ( $10^3$ - $10^5$  kopier /ml).  
Noen få pasienter som har anti-HBe har "pre-core mutasjoner" som reduserer HBeAg produksjonen. Disse kan ha høye HBV-DNA-titre.
- Kryptogen HBV-infeksjon: HBsAg negativ, anti-HBc positiv, anti-HBs vanligvis negativ, men kan være positiv. HBV-DNA-positiv. Vanligvis svært lave HBV-DNA titre (i Norge har ca. 7% av anti-HBc alene positive påvisbart HBV-DNA i blod)

HBV-infeksjon kan også forekomme sammen med andre kroniske infeksjoner som hepatitt C, hepatitt D, CMV-infeksjon og HIV-infeksjon.

#### Profylaksemuligheter

Det finnes en effektiv vaksine mot hepatitt B. Personer med immunsvikt vil ofte respondere dårlig på vaksinen.

Etter levertransplantasjon for leversvikt pga. kronisk hepatitt B gis hepatitt B hyperimmunglobulin resten av livet. Konsentrasjonen av antistoff i serum skal være over 100 IU/L

Pasienter som får organer fra givere som kan ha en kryptogen HBV-infeksjon (single anti-HBc positiv) skal ha HBV-hyperimmunglobulin i forbindelse med transplantasjon.

#### Immunstatus us. av donør

Anti-HBc og anti-HBs anvendes for immunstatusundersøkelse.

Organdonor screening: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs

#### Anbefalt prøvemateriale

Serologi: serum

PCR: EDTA-plasma

Genotypisk resistensbestemmelse: EDTA-plasma

#### Anbefalte påvisningsmetoder

EIA: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe

PCR: kvantitativ måling av HBV-DNA i plasma  
Genotypisk resistensbestemmelse

### **Overvåkningsprogram**

Før transplantasjon: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc.

Pasienter med immunsvikt og som har kronisk hepatitt B skal først og fremst overvåkes med kvantitering av HBV-DNA i blod. Høye eller stigende titre betyr dårligere prognose.

### **Behandling**

Nukleosidanalogene lamivudin, adefovir dipivoxil, entekavir og telbivudin er registret for behandling av kronisk HBV-infeksjon.

### **Resistens**

Det kan foreligge primærresistens mot disse midlene og resistens kan oppstå under behandling. Det bør derfor gjøres resistensbestemmelse før oppstart av behandling og ved terapivikt. Genotypisk resistensbestemmelse utføres ved sekvensering av HBV-polymerasegenet. Denne undersøkelsen utføres på Virusavdelingen, Folkehelseinstituttet.

## **Hepatitt C virus**

RNA-virus. Det finnes 8 genotyper.

De ulike genotypene responderer forskjellig på terapi.

### **Klinisk betydning**

Kronisk infeksjon enda hyppigere og forløpet mer aggressivt hos pasienter med T-celle-immunsvikt eller ved hypogammaglobulinemi enn hos immunfriske. Mer enn 95% av pasienter som er både HIV-positive og anti-HCV-positive har kronisk HCV-infeksjon. Ved nysmitte hos immunsupprimerte kan det gå lang tid før anti-HCV-antistoffer kan påvises. HCV er dialyserbart slik at dialysepasienter oftest har lave mengder HCV i blod (<100RNA kopier/ml).

HCV betraktes som eliminert hvis leverenzymene er normale og tre HCV-PCR-analyser er negative i løpet av ett år.

Spontan eradikering av virus er svært sjelden ved HCV-infeksjon ved immunsvikt.

### **Profylaksemuligheter**

Det finnes ingen spesifikk profylakse (vaksine).

Anti-HCV-testing av organdonor og blodgiver skal hindre overføring av HCV.

### **Immunstatus us.**

Anti-HCV brukes som screeningtest. Positiv test skal konfirmeres med HCV-PCR. Hvis PCR er negativ må det utføres en HCV-RIBA-test.

Hypogammaglobulinemipasienter testes med HCV-PCR.

Hvis det er mistanke om HCV-infeksjon og anti-HCV-test er negativ, må det utføres HCV-PCR.

### **Anbefalt prøvemateriale**

Serum for anti-HCV

EDTA-plasma for kvantitativ HCV-PCR.

Blodprøven tas i EDTA-rør med gel (ppt-rør) og plasma må separeres fra umiddelbart.

Deretter kan plasma oppbevares i kjøleskap til det kan testes.

**Anbefalte påvisningsmetoder**

EIA: Anti-HCV-IgG.

PCR: Kvantitering av HCV-RNA. Genotyping bør utføres.

**Overvåkningsprogram**

Anti-HCV-positive immunsupprimerte pasienter bør testes jevnlig (to ganger i året) med HCV-PCR.

**Behandling**

Pegylert interferon gis sammen med ribavirin hos HIV-infiserte pasienter.

Interferonbehandling vil oftest være kontraindisert hos pasienter med et allotransplantat.

Ved behandling monitoreres HCV-RNA i plasma kvantitativt.

**Resistens**

Ikke aktuelt.

## **Luftveisvirus, inklusive adenovirus**

Adenovirus, RS-virus, humant metapneumovirus, coronavirus, humant bocavirus, influensavirus A og B, parechovirus, enterovirus, rhinovirus er oftest årsak til luftveisinfeksjoner. Herpesvirusgruppen, spesielt CMV, kan også gi luftveisinfeksjoner. Disse virus omtales annet sted.

### **Klinisk betydning**

Luftveisvirusinfeksjonene er først og fremst et problem hos pasienter med T-cellesvikt og ikke hos pasienter med hypogammaglobulinemier som får gammaglobulinsubstitusjon.

Det kliniske bildet kan variere fra forkjølelse med snue til livstruende infeksjon.

Tilstedeværelse av flere virus samtidig er ikke uvanlig.

Store doser steroider inngår i immunsuppresjonsregimer og steroidenes antiinflammatoriske effekt vil ofte føre til mindre uttalte symptomer.

Adenovirusinfeksjoner kan ha ulike organmanifestasjoner (pneumoni, hepatitt, gastroenteritt, hemorragisk cystitt) og kan også gi systemisk infeksjon ved intens immunsuppresjon.

Systemisk adenovirusinfeksjon har høy letalitet.

RS-virus-pneumonier har høy letalitet hos benmargstransplanterte pasienter.

Letale infeksjoner ses også ved metapneumovirus- og parainfluensainfeksjoner.

Influensavirusinfeksjoner har ofte et alvorlig, protraisert sykdomsforløp.

Etter hvert som PCR tas i bruk som diagnostisk metode, vil en få bedre innsyn i betydningen av de ulike luftveisvirus og kombinasjoner av dem hos immunsupprimerte pasienter.

### **Profylaksemuligheter**

Influensavaksine bør gis.

Ellers finnes det ingen vaksiner mot luftveisvirus.

Oseltamivir kan forsøkes som profylakse mot influensa for en kortere periode.

Pasienter med luftveisinfeksjon som ligger på avdeling med andre immunsupprimerte pasienter bør isoleres

### **Immunstatus us.**

Dette er ikke aktuelt for luftveisvirus.

### **Anbefalt prøvemateriale**

Ved luftveisinfeksjoner vil nasofarynkaspirat og bronkialskyllvæske være mest egnet.

Luftveissekret bør blandes med virustransportmedium (1:1). Bronkialskyllvæske (2ml)

sendes uten tilsetning. Prøvene oppbevares kjølig og sendes laboratoriet så snart som mulig.

Ved alvorlige adenovirusinfeksjoner kan det være aktuelt å undersøke blod, spinalvæske, urin og fæces.

### **Anbefalte påvisningsmetoder**

PCR (ev. NASBA) er den metoden som er best egnet.

Immunfluorescenstester har relativt lav sensitivitet, spesielt hos voksne pasienter.

Hurtigtester (immunkromatografi) finnes for RS-virus og influensa A og B. Disse testene har relativt lav sensitivitet, men svært høy spesifisitet og kan derfor være nyttige.

Virusdyrking i cellekultur kan i enkelte tilfeller være nyttig, men er svært ressurskrevende.

Serologi har liten eller ingen plass i diagnostikken av virale luftveisinfeksjoner.

### **Overvåkningsprogram**

Sjelden aktuelt.



**Resistens**

Foreløpig ikke aktuelt. Det finnes metoder for resistensbestemmelse av influensavirus mot oseltamivir og zanamivir, men de er foreløpig ikke tilgjengelige for rutinebruk.

## **Virus som gir encefalitt/meningitt**

Encefalitt/meningitt som opptrer hos en immunsupprimert pasient vil oftest skyldes reaktivert latent virus slik som virus i herspesgruppen: herpes simplex type 1 og 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, humant herpes virus 6, Epstein Barr virus og polyomavirus som JC-virus. Ved infeksjoner forårsaket av enterovirus og parvovirus B19 kan encefalitt/meningitt være en del av sykdomsbildet. De enkelte virus er omtalt separat.

### **Diagnostikk**

#### **Immunstatusundersøkelse**

For virus som kan reaktiveres fra latens, kan påvisning av IgG-antistoffer i serum være nyttig for å kunne få en oversikt over hvilke virus som er aktuelle hos den enkelte pasient.

#### **Anbefalt prøvemateriale**

Serum for immunstatusundersøkelse

Spinalvæske

I noen tilfeller hjernebiopsi

#### **Transport av prøvemateriale**

Spinalvæske og biopsi oppbevares kaldt og transporteres til laboratoriet så snart som mulig. Prøvematerialet bør lagres ved  $-80^{\circ}\text{C}$  hvis ikke undersøkelsen utføres umiddelbart

#### **Anbefalte påvisningsmetoder**

PCR er nå standardmetode for påvisning av virus i spinalvæske og hjernevev.

## **Enterovirus**

### Nakne RNA-virus

#### **Klinisk betydning**

Kronisk meningoencefalitt er sterkt assosiert med X-bundet agammaglobulinemi.  
Meningoencefalitt kan ha langvarig og alvorlig forløp.  
Disseminert sykdom ses sjelden.  
Hyppigheten og alvorlighetsgrad av luftveisinfeksjoner hos immunsupprimerte er ikke klarlagt.  
Gastroenteritt er antagelig hyppigere hos immunsupprimerte enn hos immunfriske.

#### **Profylaksemuligheter**

Ingen bortsett fra poliovaksinasjon.

#### **Immunstatus us.**

Lite aktuelt fordi det er mange enterovirustyper og fordi de serologiske testene er lite sensitive.

#### **Anbefalt prøvemateriale**

Spinalvæske.  
Annet sterilt prøvemateriale som serum/plasma, vesikkelvæske, biopsier  
Fæces.  
Halsprøve, nasofarynksaspirat, bronkialskyllvæske.  
Evt. serumprøve til serologi.

#### **Anbefalte påvisningsmetoder**

PCR er anbefalt metode. Både falske positive pga. rhinovirus og falsk negative pga. stammevariasjoner kan forekomme.  
Dyrkning i cellekultur er vesentlig mindre sensitiv enn PCR og brukes for å kunne type enterovirus. Ved dyrkning kan man av og til påvise enterovirus når PCR er falsk negativ.  
Serologi: KBR er fortsatt standardmetode. Den er lite sensitiv.

#### **Overvåkningsprogram**

Ikke aktuelt.  
Prøvetagning ved klinisk mistanke.

#### **Resistens**

Foreløpig ikke aktuelt.  
Antivirale midler mot enterovirus er under utvikling.

## **Parvovirus B19**

Enkeltrådet, nakent DNA-virus

### **Klinisk betydning**

Ved immunsuppresjon er infeksjonen først og fremst knyttet til utvikling av kronisk anemi og trombocytopeni. Parvovirus kan også gi nevrologiske symptomer, pneumoni og myokarditt. Ved immunsviktilstander som kongenitale immundefekter, AIDS, etter transplantasjon og ved annen immunsuppressiv behandling er det økt risiko for alvorlig parvovirusinfeksjon. Immunkompromiterte pasienter som har svak eller manglende antistoffproduksjon får ofte kronisk infeksjon. En stor andel av immunkompetente og immunsupprimerte pasienter med parvovirus B19 infeksjoner utvikler ikke eksantem.

### **Profylaksemuligheter**

Alle som får transfusjoner med plasma-pooler eller konsentrater laget av slike plasma-pooler, som immunglobulinkonsentrater etc. er utsatt for parvovirus B19-infeksjoner. Dette skyldes at viruset er svært resistent mot virus-inaktiveringsmetoder. Det finnes ingen vaksine.

### **Diagnostikk**

Påvisning av anti-parvovirus B19 IgG og IgM antistoffer.

Påvisning av parvovirus DNA ved PCR.

Kronisk infeksjon er karakterisert ved manglende antistoffrespons evt. bare IgM-respons og parvovirus DNA-emi.

### **Immunstatus us.**

Parvovirus IgG-antistoffer.

### **Påvisning av virus**

Parvovirus DNA-PCR

### **Anbefalt prøvemateriale**

Serologi: serum

PCR: EDTA-plasma, ev. biopsier og spinalvæske

### **Anbefalte påvisningsmetoder**

EIA: antistoffpåvisning

PCR: Parvovirus B19 DNA-påvisning

### **Overvåkningsprogram**

Intet spesielt. Diagnostikk utføres på klinisk mistanke. Ikke minst ved langvarig ellers uforklarlig anemi.

### **Resistens**

Ikke aktuelt.

## Polyomavirus

JC-virus  
BK-virus

### Klinisk betydning

JC-virus kan være opphav til multifokal leukoencefalopati.

BK-virus-infeksjoner er først og fremst et problem hos nyretransplanterte pasienter der en ser BK-virus-nefropati og ureterstenose. Hos benmargtransplanterte pasienter kan BK-virus gi hemorragisk cystitt.

### Profylaksemuligheter

Ingen.

### Immunstatus us.

Lite hensiktsmessig da BK-virusinfeksjonene først og fremst skyldes reaktivering av latent virus.

### Anbefalt prøvemateriale

JC-virus: Spinalvæske eller hjernebiopsi

BK-virus: Urin og plasma

### Anbefalte påvisningsmetoder

Kvantitativ PCR

BK-virus-nefropati er sannsynlig når det påvises  $>10^6$  viruspartikler/ml urin og/eller  $>10^4$  viruspartikler/ml plasma.

Endelig diagnose får en ved påvisning av virus i biopsimateriale.

### Overvåkningsprogram

JC-virus ikke aktuelt

Kvantitativ BK-virus-DNA-PCR hver 3. måned de første 2 år etter nyretransplantasjon (blod evt. også urin).

### Resistens

Ikke aktuelt.

## **Papillomavirus**

Det er funnet mer enn 200 genotyper.

### **Klinisk betydning**

Ved nyretransplantasjon har en funnet en 4-5x økt insidens av cervixcarcinom. Det er først og fremst genotypene 16 og 18 som er årsak til denne kreftformen.

### **Profylakse muligheter**

Det er nå utviklet vaksine mot HPV-genotypene 16 og 18.

### **Immunstatus us.**

Ikke aktuelt

### **Anbefalt prøvemateriale**

Cervix-sekret/celler

### **Anbefalte påvisningsmetoder**

Cytologisk påvisning av maligne celler.

HPV-PCR ingen plass i overvåkning.

### **Overvåkningsprogram**

Cervixcytologi før benmargstransplantasjon.

Kvinner som er immunosupprimert bør screenes med cervixcytologi én gang årlig fra 20 års alder

### **Resistens**

Ikke aktuelt.

# **SAMMENDRAG AV FORELESNINGER**





# Virusinfeksjoner ved primær og sekundær immunsvikt hos voksne pasienter

Ingvild Nordøy

Medisinsk avdeling, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Vårt antivirale forsvar er komplisert, men forenklet kan man si at det cellulære infeksjonsforsvaret bestående av lymfocytter og NK-celler er vesentlig for bekjempelsen av en virusinfeksjon. Det er først og fremst T-lymfocytterne – både CD4+- og CD8+ - lymfocytter – som er essensielle. B-lymfocytter produserer antistoffer, og kjente mangeltilstander hos menneske viser at det er residiverende bakterielle infeksjoner og ikke virale infeksjoner disse pasientene får. En subgruppe av disse pasientene kan dog få kronisk meningoencefalitt av enterovirus, og de ser ut til å ha et raskere forløp av HCV-infeksjon. NK-celler er vesentlig i drap av virusinfiserte celler, men kun få tilfeller av pasienter med manglende NK-celler er beskrevet. Disse ser imidlertid ut til å være disponert for residiverende infeksjoner med virus i Herpesfamilien. I det videre vil innlegget omhandle T-lymfocyttsvikt. Ettersom det hos voksne pasienter nærmest ikke forekommer primær T-lymfocyttsvikt vil de sekundære former heretter omtales.

Globalt er det HIV infeksjon som er årsak til flest tilfeller av T-lymfocyttsvikt. I Norge er HIV-infeksjon et lite problem og de iatrogen påførte T-lymfocyttdedefekter dominerer. Dette dreier seg om pasienter som får immunmodulerende behandling pga. transplantasjon, auto-immune sykdommer og neoplasmer.

Ved progresjon av en ubehandlet HIV-infeksjon vil T-lymfocytttallet i perifert blod reduseres og T-lymfocytttall på  $< 200$  celler/ $\mu\text{l}$  er kritisk for debut av opportunistiske infeksjoner – bl.a. en rekke virale infeksjoner. Virus i Herpesfamilien dominerer. Herpes simplex I (HSV I), HSV II og Varicella zoster kan opptre tidlig, mens CMV-infeksjon først opptrer ved CD4-lymfocytter  $< 100$  celler/ $\mu\text{l}$ . EBV kan hos disse pasientene gi forskjellige former for lymfom. HHV 8 forårsaker bl.a. Kaposisarkom og er en AIDS definerende diagnose som kan ses også ved relativt høye CD4-lymfocyttdverdier. HHV 6 og 7 er lymfo- og neuro-trope virus, men deres rolle ved HIV infeksjon er enda uklar. De har vært implisert i patogenesen av lymfom.

Andre virus som opptrer ved immunsvikt ved HIV-infeksjon er JC-virus - et Polyomavirus som gir progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Papillomavirus av type 16, 18, 31 eller 33 er sterkt assosiert med cervixcancer, smitter seksuelt og ses også hos HIV-infiserte kvinner.

Den iatrogene immunsvikt er forårsaket av medikamenter som primært hemmer T-lymfocyttoproliferasjon. Varigheten av immunsvikten er oftest relativt kortvarig sammenlignet med den man ser ved HIV-infeksjon, men den kan være svært potent. Pasienter med denne typen immunsvikt er også utsatt for infeksjon med virus fra Herpes-familien. HSV I og II kan residivere hyppig. Varicella zoster og CMV kan gi livstruende sykdom spesielt hos tidlige seronegative personer. Pasientene er spesielt utsatt for CMV-infeksjon ved høye doser immunosuppressiva, og hos transplanterte er det først og fremst transplantatet som blir infisert. EBV-infeksjon kan gi post-transplantasjon lymfoproliferativt syndrom (PTLD) – en potensiell malign tilstand som kan ses spesielt hos organtransplanterte som får en primær EBV-infeksjon.

Foruten Herpesviridae kan polyomavirus gi sykdom først og fremst hos nyre- og allogen benmargs-transplanterte pasienter. De nyre-transplanterte pasientene får oftest BK-virus nefropati eller ureterstenose, mens de benmargstransplanterte får hemorragisk cystitt av samme virus.

Hos pasienter med T-cellesvikt uansett årsak er det også beskrevet infeksjon med Parvovirus B19 som kan gi alvorlig anemi. Adenovirus er også beskrevet å kunne gi infeksjon hos denne gruppen hyppigst med affeksjon av lunger og urinveier som det vanligste. Kronisk infeksjon er som hepatitt B og C kan få mer aggressive forløp hos disse pasientene og dekompensert leversvikt er ikke uvanlig.

Endelig må man hos disse pasientene ikke glemme at de kan få mer vanlige virusinfeksjoner som Influenza og RSV. De vil da kunne få et mer fulminant bilde enn det man vanligvis ser. Vaksineringsbør vurderes.

# Virusinfeksjon ved primær og sekundær immunsvikt hos barn

Tore G. Abrahamsen  
Barneklubben, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Virusinfeksjoner forekommer både ved de sjeldne primære immunsviktilstandene og ved de mye hyppigere sekundære immunsviktilstandene. Primær immunsvikt kan affisere den medfødte og/eller den adaptive delen av immunapparatet. Virusinfeksjon kan forekomme ved alvorlig kombinert immunsvikt (SCID). Dette gjelder særlig den hyppigste varianten, den X-bundne defekt av gammakjeden i IL-2 reseptoren på T-lymfocytene. Ved denne tilstanden sees CMV, EBV, adenovirus, enterovirus, RSV, varicella etc. Hos disse pasientene gir virusinfeksjon meget alvorlig og langvarig sykdom. Ved X-bundet agammaglobulinemi sees enterovirusinfeksjon som kroniske encefalitter. Pasientene blir ofte kroniske virusbærere hvis de overlever.

Ved sekundær immunsvikt er virusinfeksjoner mye hyppigere. Her skyldes immunsvikten pasientens sykdom og/eller dens behandling. Ved levertransplantasjon er CMV infeksjon et så vanlig problem at disse pasientene monitoreres regelmessig. EBV infeksjon kan vise seg med mange forskjellige ansikter inklusive PTLD (posttransplant lymphoproliferative disorder) med lymfomutvikling. Adenovirus, ofte med leveraffeksjon, er nok hyppigere enn man til nå har regnet med. Ved nyretransplantasjon forekommer herpesvirusinfeksjoner tidlig i forløpet mens JC- og BK-virus kan være et problem senere. Benmargtransplantasjon er ikke så ofte komplisert med virusinfeksjoner, kanskje bortsett fra CMV særlig tidlig i forløpet. Infeksjoner med andre virus som rota, adeno, coxsackie forekommer også, og disse pasientene skiller ofte ut virus i lang tid.

I barneonkologien forekommer det sjelden virusinfeksjoner, men de kan være alvorlige, særlig ved hematologisk malignitet når pasientene er i neutropen fase. Som pediater er det viktig ikke å glemme intrauterine virusinfeksjoner der blant annet CMV, rubella og HSV forekommer.

Behandlingen av disse infeksjonene er først og fremst å lette på immunsuppresjonen hvis mulig da virusmidlene ikke er så effektive. Et diagnostisk og behandlingsmessig problem er virusreakivering.



# Diagnostikk ved HSV-I og II

Gro Njølstad

Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus

HSV-1 kan i tillegg til klassisk herpes labialis gi klinisk sykdom i flere anatomiske lokalisasjoner som genitalia, lever, lunge, øye og CNS. Disse infeksjonene kan være alvorlige, spesielt ved immunsuppresjon og i enkelte tilfeller livstruende. Manifestasjonene er avhengig av anatomisk lokalisasjon og om det er en primær infeksjon eller reaktivering av virus.

Infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter har ofte atypisk klinikk.

Immunosupprimerte pasienter har økt risiko for hyppige residiv av HSV-infeksjoner, og residivene er mer alvorlige. Denne pasientgruppen har også økt risiko for disseminert infeksjon som inkluderer lokalisasjoner som er sjelden hos immunkompetente personer eksempelvis lunger, lever, hjerne eller GI-traktus. HSV-1 pneumonitt kan skyldes direkte spredning fra de øvre luftveier via trachea.

Immunosupprimerte pasienter har også økt risiko for HSV øsofagitt som kan skyldes direkte spredning fra oropharynx eller reaktivering og spredning via nervus vagus.

Fulminant hepatitt er en sjelden komplikasjon som vanligvis er fatal (> 80% mortalitet). Økt risiko har transplanterte pasienter, pasienter som behandles med steroider og kreftpasienter. Typiske orale og/eller genitale lesjoner forekommer i 30% av tilfellene.

Hos immunosupprimerte pasienter kan HSV-infeksjon føre til kronisk mukokutan HSV-infeksjon med påfølgende vevsnekrose.

Mukokutan disseminasjon av HSV-1 kan indikere aciclovirresistens.

De fleste genitale HSV infeksjoner hos immunkompromitterte pasienter skyldes reaktivering, hyppigst av HSV-2. Den kliniske presentasjonen kan være omfattende mukokutan affeksjon og utvikling av kroniske sår. Residiv er ofte hyppigere, mer omfattende og varer lengre enn hos immunkompetente. I tillegg kan immunosupprimerte ha langvarig virusutskillelse.

Nevrologiske komplikasjoner kan opptre i form av meningitt, sakral radikulopati og myelitt. Pasienter med langt kommet HIV-infeksjon har økt risiko for residiverende og omfattende HSV-infeksjoner. HIV-infiserte pasienter kan også utvikle øsofagitt, kolitt, chorioretinitt, akutt retinal nekrose, trakeobronkitt og pneumoni.

HSV infeksjoner hos transplantasjonspasienter kan skyldes primærinfeksjon eller reaktivert infeksjon hos pasienten eller fra det organet som blir transplantert.

Reaktivering av HSV skjer hos ca. 50% av pasienter som er seropositive før transplantasjon. Den vanligste manifestasjonen av HSV-infeksjon hos organtransplanterte pasienter er mukokutane lesjoner i oropharynx eller genitalt. Men fravær av orofasiale eller genitale lesjoner utelukker ikke muligheten for en aktiv HSV-infeksjon.

De fleste vil skille ut virus i luftveiene de første ukene etter transplantasjon. Disse infeksjonene kan være asymptomatiske eller føre til trakeobronkitt, øsofagitt, pneumoni eller hepatitt. Trakeobronkitt og pneumonitt unngås vanligvis ved profylaktisk antiviral behandling hos seropositive pasienter.

## Diagnostikk

- Utredning av immunstatus bør utføres før transplantasjon: IgG-undersøkelse (evt. IgM) med EIA.
- Serologisk undersøkelse er generelt til liten nytte ved aktuell infeksjon hos immunkompromitterte pasienter siden serokonversjon ofte er forsinket da denne pasientgruppen ikke utvikler antistoffer raskt nok og har dårlig eller manglende antistoffproduksjon
- Dyrkning, PCR (evt. antigenundersøkelse) utføres i vesikkelvæske, nasofarynkssekret, bronkialskyllvæske, trakeal aspirat, biopsimateriale eller øyesekret.  
PCR-metodikk (sanntids PCR) for påvisning av HSV DNA har høy spesifisitet, er raskere og har høyere sensitivitet enn dyrkning og anbefales derfor.  
PCR bør alltid foretrekkes hvis prøve tas i sent stadium (inntørket vesikkel/sår, kruste).
- Dyrkning og antigenpåvisning i spinalvæske har for dårlig sensitivitet sammenlignet med PCR og anbefales ikke.
- Spinalvæske sendes uten tilsetning mens de øvrige prøvematerialer innsendes tilsatt virustransportmedium. Prøvene oppbevares kjølig (kjøleskap 4 °C) og transporteres snarest til laboratoriet.

# Diagnostikk ved VZV

Gro Njølstad

Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus

De fleste smittes av VZV som barn, og < 10% av den voksne befolkningen i vår del av verden er mottakelige mens tallet er høyere hos personer fra tropiske/subtropiske strøk. Ved primærinfeksjon får man varicella og ved reaktivering herpes zoster. VZV kan formere seg i mange organer, men gir symptomer bare i sjeldne tilfeller.

Mest fryktet er varicellapneumoni som opptrer i 1 av 200 000 tilfeller av varicella hos barn og i 1 av 200 tilfeller hos immunkompetente voksne.

Immunkompromitterte pasienter, både voksne og barn, har høyest risiko og opptil 30% utvikler pneumonitt som er en livstruende tilstand med høy mortalitet.

Immunkompromitterte pasienter med primær varicella har økt risiko (10%) for disseminert infeksjon pga svekket cellulær immunitet med affeksjon av lever, nyrer, lunger, GI-traktus, pankreas, hjerte og hjerne. Kolangitt er også beskrevet. Ved varicella hepatitt kan utslettet komme før, samtidig med eller etter symptomer på hepatitt, og i sjeldne tilfeller kan utslettet også være fraværende, noe som kan forsinke diagnosen. Hemorrhagisk varicella sees også hyppigere hos pasienter med nedsatt immunforsvar som hos nyretransplanterte pasienter. VZV encephalitt kan opptre hos immunsupprimerte pasienter, for eksempel hos HIV-infiserte pasienter. Myelitt er en hyppigere komplikasjon i samme pasientgruppe. VZV sprer seg direkte fra dorsalsrotganglier til ryggmargen, og utslett kan være fraværende.

Hos AIDS pasienter kan retinal nekrose forekomme.

Herpes zoster opptrer ofte i et generalisert atypisk mønster og involverer multiple dermatom hos immunkompromitterte pasienter, spesielt hos transplanterte pasienter, ved langt kommet cancer og AIDS pasienter hvor tilstanden kan bli livstruende. Hematogen spredning til indre organer kan skje i denne pasientgruppen.

Hos immunsupprimerte pasienter, inkludert organtransplanterte og HIV-infiserte pasienter, kan residiverende zoster opptre. Zoster opptrer hos 20% av pasienter med HIV-infeksjon, og de fleste episodene opptrer tidlig i sykdomsprosessen og da ikke som generalisert zoster.

HIV-infiserte barn som får varicella har økt risiko for residiverende zoster.

Reaktivering av VZV skjer hos 20-40 % av beinmargtransplanterte pasienter, og typisk utslett kan komme så sent som 2 uker etter abdominal smerter ved visceral zoster.

## Vaksinasjon

Anbefalte grupper for vaksinasjon :

- Seronegative voksne og barn over 9 mndr. med lymfatisk leukemi i stabil remisjon (samt seronegative nærkontakter til de to ovennevnte gruppene for eksempel familiemedlemmer og helsepersonell).
- Seronegative personer som skal gjennomgå transplantasjon. Vaksinasjon bør skje minst 3 mndr. før transplantasjonen.
- Vaksinasjon bør følges opp med måling av antistoff etter 2 mndr. For høyrisikopasienter som kun har fått en dose vaksine som basisvaksinasjon, anbefales revaksinasjon hvis antistofftitret er under beskyttende nivå.

Vaksinasjon er kontraindisert ved:

- Medfødt eller ervervet immunsviktilstand (for eksempel HIV-infeksjon) og ved massiv immunosuppressiv behandling med høye steroiddoser.

## **Diagnostikk**

- Utredning av immunstatus bør utføres før transplantasjon: IgG-undersøkelse (evt. IgM) med ELISA.
- Serologisk undersøkelse er generelt til liten nytte ved aktuell infeksjon hos immunkompromitterte pasienter da denne pasientgruppen har dårlig eller manglende antistoffproduksjon.
- Dyrkning tar lang tid og har dårlig sensitivitet.
- PCR i vesikkelvæske, luftveissekret, spinalvæske og plasma bør foretrekkes, evt. antigenpåvisning (IF) i celleavskrap fra vesikkel før svar på PCR foreligger. Spinalvæske og blod sendes uten tilsetning mens de øvrige prøvematerialer innsendes tilsatt virustransportmedium. Prøvene oppbevares kjølig (kjøleskap 4 °C) og transporteres snarest til laboratoriet.



# Diagnostikk av EBV-infeksjoner hos pasienter med ulike former for immunsvikt

Ellen Holter

Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Hvorfor diagnostikk av EBV-infeksjon? Fordi normalt immunforsvar, spesielt cytotoxiske T-celler, er av avgjørende betydning for å kontrollere EBV-infeksjoner. T-cellene vil normalt undertrykke de infiserte B-cellene, men ved nedsatt T-cellefunksjon (post-transplantasjon, (post-tx) AIDS, medfødte immundefekter) fås ukontrollert, progressiv EBV-infeksjon, som etter tx kan føre til B-celle lymfoproliferativ sykdom - PTLD. Diagnostikken har betydning for behandlingen. Andre EBV-assosierte tilstander etter tx og ved HIV: Leiomyom eller leiomyosarcom i glatt muskulatur. Ved HIV-infeksjon: Non Hodgkin lymfom (NHL) og oral (vanligvis benign) hårcelleleukoplaki. Langt de fleste publikasjoner omhandler PTLD.

Kliniske symptomer som kan sees etter transplantasjon: Generelle symptomer som feber med eller uten andre symptomer.

Mononukleose med tonsillitt/forstørrede adenoider/forstørrede lymfeknuter/hepatitt/CNS-komplikasjoner (meningitt, encefalitt, Guillain-Barré syndrom).

Benign polyklonal B-celleproliferasjon er relativt vanlig, med feber, sår hals, lymfadenopati. Viser oftest tilbakegang ved reduksjon av immunsuppresjon.

EBV-lesjoner uten fullt utviklet PTLD i tarmtraktus kan gi blødninger som kan være livstruende.

PTLD kan skyldes primærinfeksjon, reaktivering, eller reinfeksjon med annen stamme. PTLD gir organmanifestasjoner etter hvilket organ (vanligste lokalisasjon er CNS, G-I-traktus, transplantatet, luftveier), og kan gi obstruksjonssymptomer og redusert transplantatfunksjon. Utviklingen er ofte rask! Frekvens av PTLD er angitt å være fra 1-13 %. Risikoen er større ved primærinfeksjon enn ved reaktivering, og større jo kraftigere immunsuppresjonen er. Monoklonalt B-cellelymfom kan utvikles i transplantatet eller hvor som helst. Ofte behandlingsrefraktære.

Antistoffpåvisning, immunstatusundersøkelse: Bør utføres hos organdonor og -mottaker.

Laboratoriet bør gjøre oppmerksom på at testene ikke skiller mellom egenproduserte antistoffer, maternelle antistoffer og passivt tilførte antistoffer. Hos de fleste med tidligere gjennomgått infeksjon kan man påvise EBNA-antistoffer, men i tilfeller hvor EBNA-antistoffer er sunket til under påvisbart nivå, kan man så godt som alltid påvise VCA IgG.

## DIAGNOSTIKK

Metoder patolog: Immunhistokjemisk påvisning av B-cellemarkører (CD20, CD79A). In situ hybridisering for påvisning av EBV RNA.

Metoder mikrobiolog, EBV PCR: i EDTA-blod, spinalvæske, biopsier. EBV PCR i EDTA-blod brukes både som ledd i overvåking og i sykdomsutredning.

Metoder mikrobiolog, antistoffpåvisning ved sykdomsutredning: Ved primærinfeksjon: Anbefales ikke alene, men eventuelt som supplement til PCR. IgM-respons kan være sen eller

manglende, øvrig serokonversjon kan opptre sent, og man kan ikke skille mellom passivt tilførte og egenproduserte antistoffer.  
Ved reaktivering: Anbefales ikke.

Hvor ofte prøver: Det finnes ingen offisielt vedtatte retningslinjer for hyppighet ved overvåking. Fornuftig hyppighet avhenger av grad av risiko for PTLD, som igjen avhenger av alder, immunstatus før tx, immunstatus hos organdonor, hvilket organ som transplanteres, grad av immunsuppresjon. Forslag: Alltid ved symptomer. For øvrig anbefales som grunnregel hver 4. uke de første 3 måneder, deretter hver 3. måned ut det første året. Dette vil i de aller fleste tilfeller være tilstrekkelig, også når organmottaker er seronegativ. Hos seropositive, voksne organmottakere med mildeste form for immunsuppresjon vil det være forsvarlig med sjeldnere kontroller.

Prøvematerialer, forsendelse: Serum for antistoffpåvisning. EDTA-blod for EBV PCR. Vi bruker fullblod for DNA-ekstraksjon. Biopsier for EBV PCR. Biopsier for immunhistokjemi og hybridisering (patolog). Forsendelse: Som ellers for biologisk materiale, for øvrig uten spesielle forholdsregler.

## TOLKNING OG KONSEKVENSER

Betydningen av funn i biopsi: Har positiv PCR alltid klinisk betydning? Studie fra 2003 viste at bare de som hadde andre tegn på EBV-infeksjon hadde positiv PCR, men det er neppe hele sannheten. Spesielt lave kopiantall bør tolkes med forsiktighet.

Betydningen av funn i spinalvæske: Lave kopiantall bør tolkes med forsiktighet.

Betydningen av funn i EDTA-blod: Har positiv PCR alltid klinisk betydning? Ved starten av immunsuppressiv behandling sees ofte positiv EBV PCR uten klinisk betydning. Ca. tre uker før utvikling av PTLD sees ofte ytterligere og markant økning i antall viruskopier. Det er ofte korrelasjon mellom antall kopier og symptomer, men ikke alltid. Økning i kopiantall kan sees uten PTLD-utvikling, og PTLD-utvikling kan sees uten noen markert økning i kopiantall.

Konsekvenser: Ved markant økning av kopiantallet i EDTA-blod anbefales: reduksjon av immunsuppresjon, ev. kombinert med antiviral behandling. Indikasjon for antiviral behandling øker ved samtidig infeksjon med andre virus. Lokal kirurgisk behandling kan være nødvendig. Tilførsel av EBV-spesifikke, cytotoxiske T-celler er foreløpig på forsøksstadiet, men lovende. Anti-B-cellebehandling (anti-CD20, rituximab) er også foreløpig på forsøksstadiet.

## ANBEFALINGER

EBV immunstatusundersøkelse hos organmottaker og -donor. Hvis anti-EBNA negativ: utfør anti-VCA IgG.

EBV PCR i EDTA-blod som regelmessig overvåking, og ved symptomer.

EBV PCR i biopsier/spinalvæske ved aktuelle symptomer.

EBV-antistoffundersøkelse som supplement ved primærinfeksjon. Uten verdi ved reaktivering.

# Diagnostikk av cytomegalovirus-infeksjoner

Halvor Rollag

Mikrobiologisk inst. Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Ved siden av intrauterin infeksjon gir cytomegalovirus (CMV) først og fremst alvorlige infeksjoner hos personer med nedsatt cellemediert immunitet. Det vil si immunsvikt som er sekundær til HIV-infeksjon eller skyldes immunsupprimerende medikamenter gitt etter allogen organtransplantasjon og ved GvH etter allogen stamcelletransplantasjon. Videre opptrer CMV-sykdom av og til ved aggressiv behandling av noen kreftformer og autoimmunsykdommer.

## Immunstatusovervåkning.

Siden CMV er et virus i herpesgruppen vil det forbli latent i organismen (hematopoietiske stamceller) og kan reaktiveres.

Ved påvisning av CMV-IgG vet vi at pasienten har latent CMV som kan reaktiveres. Ved manglende CMV-IgG antistoffer kan pasienten påføres en primærinfeksjon på naturlig måte, med blodtransfusjon, eller med et allotransplantat. Primærinfeksjonene gir ofte et alvorlig sykdomsforløp, mens de fleste reaktiverede infeksjoner gir et asymptomatisk eller et mildere sykdomsforløp

Donor av allostransplantater bør også CMV-immunstatustestes da CMV-IgG negative resipienter av lunger og stamceller bør få organer/celler fra CMV-IgG negativ giver.

## Infeksjonsovervåkning

Virus replikerer i blodårenes endotel og kan påvises i plasma som CMV-DNA vha. PCR. Hvis det brukes en kvantitativ CMV-PCR kan en følge utviklingen av CMV-infeksjonen. Metodenes deteksjonsgrense er på 200-600 CMV-DNA-kopier/ml blod. Hos pasienter med betydelig grad av immunsvikt bør virus i blod følges hver uke til hver 14. dag. For organtransplanterte pasienter vil det si de første 3 måneder etter transplantasjon. Dette overvåkes CMV blod bare etter klinisk vurdering.

## Infeksjonssykdomsdiagnostikk

Ved CMV-syndrom dvs. feber, leukopeni, trombocytopeni og fatigue stilles diagnosen ved påvisning av CMV-DNA i plasma. Ved moderat høy viral load (>5000 CMV-DNA-kopier/ml plasma) er det stor sannsynlighet for at tilstanden skyldes CMV.

Ved organmanifestasjoner som pneumoni, hepatitt, gastro-intestinale ulcera, CNS-infeksjon etc bør en helt påvise CMV i biopsi ved immunhistokjemisk metode (Et godt samarbeide med patologene er viktig). Nest best er påvisning av CMV i biopsi ved PCR. Ofte er det ikke teknisk mulig eller tilrådelig å ta biopsi. Da kan en få en indikasjon ved å sammenligne mengde virus i blod med kliniske symptomer.

Ved <5000 CMV-DNA-kopier/ml blod er det mindre sjanse for CMV-sykom, ved 5000-20.000 CMV-DNA-kopier/ml blod er det moderat sannsynlighet for CMV-sykdom og ved >20.000 CMV-DNA-kopier/ml blod er det stor sannsynlighet for CMV-sykdom. Pasienter som har fått allogen benmargtransplantasjon har oftere kliniske symptomer ved lavere virus "lød" i blod. Ved noen fokale infeksjoner som isolert GI-ulcus og CMV-retinitt er det ofte liten mengde virus i blod. Diagnosen CMV-retinitt stilles oftalmologisk

### **CMV-resistens**

Ved langvarig behandling, eller profylakse kan det utvikle seg resistens mot ganciclovir, foscavir eller cidefovir. Hvis virus mengden i blod ikke viser tegn til å falle etter tre uker behandling bør en be om genotypisk resistenbestemmelse. CMV-genene UL97 (fosfotransferase) og UL54 (CMV-DNA-polymerase) amplifiseres fra prøvematerialet og sekvenseres. En kan påvise mutasjoner som medfører resistens.

<b>Viral load</b>	<b>Symptomer</b>
<5000 kopier/ml	Sjelden
5000-20.000 kopier/ml	Ofte
>20.000 kopier/ml	Svært ofte. Hyppig organmanifestasjoner

# Diagnostikk av humant herpesvirus 6 (HHV-6), humant herpesvirus 7 (HHV-7) og humant herpesvirus 8 (HHV-8)

Svein Arne Nordbø

Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital

## Humant herpesvirus 6 (HHV-6)

HHV-6 er et T-lymfocytotrop virus som hører til subfamilien  $\beta$ -herpesviridae, subgruppe roseolovirus. Det finnes 2 varianter: HHV-6A og HHV-6B.

**Klinikk:** HHV-6B er etiologisk agens ved exanthema subitum. HHV-6 har et nevroinvasivt potensiale både hos immunosupprimerte og hos immunkompetente individer. HHV-6A synes å ha en mer uttalt nevrotropisme enn HHV-6B. HHV-6 kan gi kramper med og uten feber, og kan gi både meningitter og encefalitter hos barn såvel som voksne. Det er beskrevet fatalt forløpende encefalitter også hos pasienter med normalt immunforsvar. HHV-6 har vært assosiert med demyeliniserende sykdom hos både immunosupprimerte og immunkompetente pasienter. Voksne pasienter kan få lymfadenopati, hepatitt og et mononukleoselignende sykdomsbilde.

Immunosupprimerte pasienter får oftest en reaktivering av HHV-6B. Reinfeksjoner forekommer, spesielt ved transplantasjoner (insidenstopp 2-4 uker etter transplantasjonen). Høyest insidens har benmargstransplanterte pasienter. Disse kan få encefalitt, encefalopati, interstitiell pneumonitt, GVHD, feber, utslett, trombotisk mikroangiopati (endotelskade) og benmargsuppresjon.

Nyretransplanterte pasienter kan få feber, leukopeni og nyresvikt. Det er omdiskutert hvorvidt HHV-6 infeksjon kan initiere avstøtningsreaksjoner.

Levertransplanterte pasienter kan få feber, kramper, trombocytopeni, hepatitt, encefalopati og andre nevrologiske tilstander, samt utslett og lungesvikt.

HIV-pasienter blir oftest rammet av feber (influenسالiknende bilde), utslett, encefalitt, encefalopati og pneumonitt. HHV-6 er postulert å kunne påskynde utviklingen av AIDS da dette viruset trigger HIV-1 replikasjonen og øker HIV-1 tropismen ved induksjon av CD4-ekspressjonen på T-celler og NK-celler.

**Prøvemateriale:** EDTA-blod, spinalvæske, bronkialskyllvæske (BAL) og benmarg. EDTA-blod kan oppbevares i opp til 2 døgn ved romtemperatur før nukleinsyre-ekstraksjon. Annet prøvemateriale bør fortrinnsvis oppbevares ved kjøleskapstemperatur.

**Diagnostikk:** Virusdyrkning krever spesialkompetanse, er tidkrevende og er lite benyttet i praktisk diagnostikk.

Påvisning av HHV-6 DNA i spinalvæske og blod med PCR eller annen amplifikasjonsteknikk av nukleinsyrer er det beste diagnostiske redskapet. Det er grunn til å anta at den kliniske relevansen er assosiert med høye virusmengder i prøven. Bruk av semikvantitative eller kvantitative metoder (for eksempel real-time PCR) er å foretrekke.

Serologisk diagnostikk er av meget begrenset verdi da over 90 % av befolkningen har antistoffer mot HHV-6. Det er en betydelig kryssreaksjon mot HHV-7 og enkelte andre herpesvirus, og IgM-antistoffer kan påvises hos 5 % av den voksne befolkningen til enhver tid. Intratekale antistoffer kan være vanskelig å påvise, og er av liten diagnostisk verdi.

### **Humant herpesvirus 7 (HHV-7)**

HHV-7 tilhører samme subgruppe (roseolovirus) som HHV-6. Det finnes kun en variant.

**Klinikk:** Også HHV-7 kan være etiologisk agens ved exanthema subitum og av og til forårsake høy feber uten utslett (feberkramper), men mye sjeldnere enn HHV-6. HHV-7 er påvist ved diverse CNS-infeksjoner, men den kliniske betydningen er usikker.

Hos immunsupprimerte har man ikke funnet sikre sammenhenger mellom HHV-7 DNA nivå og sykdom, og den kliniske betydningen er betydelig mer usikker enn for HHV-6. Det er beskrevet tilfeller av encefalitt, meningitt, opticusnevritt og myelitt, og HHV-7 kan gi økt risiko for utvikling av CMV-sykdom. Man finner ofte økt mengde HHV-7 DNA i spytt hos HIV1-positive pasienter.

HHV-7 inhiberer HIV1-replikasjon, men kan også transaktivere HHV-6.

**Prøvemateriale:** EDTA-blod og spinalvæske.

**Diagnostikk:** Virus dyrkning i mononukleære celler fra navlestreng benyttes ikke i praktisk diagnostikk. Påvisning av HHV-7 DNA med real-time PCR er mest benyttet. HHV-7 kan isoleres fra spytt hos asymptomatiske individer, og et positivt funn må tolkes med stor forsiktighet. Serologisk testing har ingen klinisk verdi.

### **Humant herpesvirus 8 (HHV-8)**

HHV-8 er et B-lymfocytotrop virus som hører til subfamilien gammaherpesvirinae, subgruppe rhadinovirus. Det finnes to varianter: P og M.

**Klinikk:** HHV-8 er først og fremst assosiert med Kaposi's sarkom (KS) hos HIV-positive. Det kan også påvises hos pasienter med body cavity-based lymphoma (BCBL) eller primary effusion lymphoma (PEL) samt Multicentric Castleman's disease (hyalin vaskulær type og plasmacelle type).

Andre tilstander som har vært assosiert med HHV-8 er:

Pemphigoid, div. hudtumores (HIV-positive med Bowen's disease, plateepitelkarsinom, actinic keratosis, ekstramammær Paget's disease, angiosarkom m.fl.), spyttkjerteltumores, nonneoplastisk lymfadenopati, kronisk interstitiell pneumoni, sarkoidose, Kikuchi's disease (histocytisk nekrotiserende lymfadenitt), multippel myelom og hemofagocytisk syndrom.

**Prøvemateriale:** EDTA-blod, serum og biopsi.

**Diagnostikk:** HHV-8 er svært vanskelig å dyrke, og påvises først og fremst ved PCR, immunhistokjemi og in situ hybridisering.

Det finnes en rekke serologiske tester (IF, lytic antigen assay, EIA, immunoblot m.fl.) med ulik sensitivitet og spesifisitet. Antistofftesting kan være et nyttig supplement da opptil halvparten av infiserte personer ikke har påvisbart HHV-8 DNA i perifere lymfocytter.

## Litteratur

1. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. [Clin Microbiol Rev.](#) 2005;18:217-45.
2. Dewhurst S, Skrinicosky D, van Loon N. Human herpesvirus 7. Expert Reviews in Molecular Medicine 1997; ISSN 1462-3994 <http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk>.
3. Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE Jr, Cesarman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. [Clin Microbiol Rev.](#) 2002;15:439-64.





# Diagnostikk av HBV og HCV hos pasienter med immunsvikt

Bent von der Lippe

Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus.

HBV: HBsAg er fortsatt screeningtesten for HBV, men ved immunsuppresjon må man være oppmerksom på at reaktivering av okkult HBV forekommer. Dette ble beskrevet første gang 1975 hos pasienter med lymfo- og myeloproliferative sykdommer og er siden publisert hos pasienter med diverse typer immunsuppresjon. Følgende reaktiveringsmønstre er kjent:

- 1) påvisning av HBsAg hos pasienter med tidligere HBsAg negativ/ antiHBs positiv/ antiHBc positiv status (= HBsAg seroreversjon) og påvisning av HBV DNA.
- 2) økende mengde HBV DNA hos kjent HBsAg positiv med tidligere lavt/ikke påvist HBV DNA.

Pasienter med HBsAg positivitet bør testes for anti-HDV.

Hos immunsupprimerte pasienter med HBV markør er repetert HBV diagnostikk viktig ved biokjemisk leverpatologi. Hos pasienter under pågående antiviral HBV behandling, bør kvantitering av HBV og sekvensering for påvisning av mutasjoner foretas hyppig (før behandlingstart og hver 3 mnd.) fordi mutasjoner/resistensutvikling kan skje meget raskere enn hos immunkompetente.

Mutasjonspåvisning for lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir, tenofovir disoproxil fumarat og emtricitabin er aktuelt.

HBV/HVC coinfeksjon kan resultere i suppresjon av HBsAg (reduert HBV polymeraseaktivitet pga HCV core protein?), HBsAg-negativitet og påviselig HBV DNA.

HCV: Anti-HCV hos immunsupprimerte pasienter med HCV viremi påvises i > 90% . Hos HCV viremiske dialysepasienter anga eldre litteratur at 1- 40% var antiHCV negative. Med siste generasjon EIA (med inkorporering av multiple HCV antigener) påvises hos HIVpositive pasienter med HCV viremi 97,8% antiHCV.

Det kan ta opptil noen få måneder hos pasienter med betydelig immunsuppresjon å utvikle antistoffrespons etter infeksjon med HCV, og således påvises viremien før antiHCV.

HCV er dialyserbart og hos dialysepasienter med HCV påvises ofte lave konsentrasjoner av virus, spesielt etter dialyse. Det er ikke uvanlig å påvise ned til 50-100 IU/ml, og det er derfor viktig å be om kvantitering med sensitiv deteksjon (< 50 IU/ml) hos slike pasienter.

Det er videre viktig å være klar over at også immunsupprimerte pasienter med HCV kan ha normale eller bare lett forhøyede transaminaser selv med pågående virusbetenget leverskade. HCV genotyping har også hos immunsupprimerte pasienter behandlingsmessig prognostisk betydning, og bør foretas i de tilfeller antiviral behandling er indisert. Viruskvantitering før start av terapi og under antiviral behandling er særdeles viktig.



# Diagnostikk ved luftveisinfeksjoner inklusive adenovirusinfeksjoner

Svein Arne Nordbø, Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital

Virale luftveisinfeksjoner kan ha alvorlige konsekvenser for pasienter med nedsatt immunforsvar. De typiske luftveisvirus opptrer ofte epidemisk i vinterhalvåret, mens andre aktuelle virus som enterovirus oftest forekommer på sensommer og høst.

Rhinovirusinfeksjoner kan derimot påvises hele året.

Aktuelle agens er adenovirus, coronavirus, humant bocavirus, humant metapneumovirus, influensavirus, enterovirus, parainfluenzavirus, parechovirus, RS-virus og rhinovirus. I tillegg til de typiske respiratoriske virus kan man ofte påvise ulike herpesvirus fra luftveiene hos immunosupprimerte pasienter. Denne gruppen virus vil bli omtalt for seg.

## Forløpsformer og alvorlighetsgrad hos pasienter med immunsvikt

Symptomene kan variere fra snue til livstruende pneumonier, avhengig av virustype og grad av immunosuppresjon. Symptomene starter ofte i de øvre luftveiene og sprer seg videre til lungene. Hos immunsvakkede pasienter opptrer ofte reaktiverede infeksjoner forårsaket av herpesvirusgruppen og til dels adenovirus. Tilstedeværelse av flere virale agens samtidig er ikke uvanlig og kan medføre alvorlige kliniske konsekvenser. Man bør være spesielt oppmerksom på at infeksjoner hos immunosupprimerte pasienter ofte har atypisk klinikk.

## Respiratorisk syncytialt virus (RSV)

Det finnes to hovedgrupper (A og B) av RSV som kan gi sykdom, hvorav gruppe A er mest utbredt. Viruset er mest kjent for epidemiske utbrudd av bronkiolitt hos barn, men kan også føre til alvorlige pneumonier, spesielt hos eldre mennesker. Hos immunosupprimerte pasienter kan en uskyldig øvre luftveisinfeksjon utvikle seg til en kjempecelle-pneumoni med meget høy virusmengde og opp til 80 % mortalitet. Størst risiko for å utvikle alvorlig RSV-infeksjon har benmargstransplanterte pasienter. Risikoen for å utvikle pneumoni er omtrent dobbelt så stor like før transplantasjonen som etter transplantasjonen. I motsetning til mange andre respiratoriske virus påvises sjelden samtidig infeksjon med CMV i luftveiene.

## Humant metapneumovirus (hMPV)

Nyere studier har vist at hMPV kan gi alvorlige nedre luftveisinfeksjoner som bronchiolitis obliterans og pneumoni hos immunosupprimerte pasienter. Spesielt utsatte er lungetransplanterte pasienter hvor det er beskrevet dødsfall i forbindelse med hMPV-infeksjoner. Høye konsentrasjoner av CMV finnes ofte i bronkialskyllévæske hos pasienter med hMPV-infeksjon som får steroidbehandling pga avstøtningsreaksjoner. Sjansene for å påvise hMPV er signifikant større i bronkialskyllévæske enn i nasofarynksaspirat.

## Adenovirusinfeksjoner

Adenovirus er blitt isolert fra alle organsystemene hos menneske, og ca. halvparten av serotypene er assosiert med kliniske symptomer.

Ved alvorlige medfødte immundefekter kan adenovirustyper som vanligvis er assosiert med lette kliniske symptomer forårsake alvorlige infeksjoner, av og til med fatal utgang. I tillegg til pneumoni, gastroenteritt, hepatitt og akutt hemorragisk cystitt, kan også nyrene og andre organer bli affisert.

Ved sekundær immunsvikt kan de samme organene bli affisert, og i tillegg er det beskrevet tilfeller av anemi, leukopeni, agammaglobulinemi, levernekrose, Steven-Johnson syndrom, pneumonitt og hepatosplenomegali. Det er også blitt påvist adenovirus i spinalvæske hos enkelte av disse pasientene.

Adenovirusinfeksjoner hos transplantasjonspasienter kan skyldes primærinfeksjon eller reaktivert infeksjon hos pasienten eller fra det organet som blir transplantert.

Benmargstransplanterte pasienter rammes oftest av infeksjoner i lunger, lever og gastrointestinaltractus, men cystitt og nefritt forekommer også. Encefalitt og myokarditt er også beskrevet.

Pneumoni, hepatitt, gastroenteritt og hemorragisk cystitt forekommer hyppigst hos organtransplanterte pasienter.

Det er beskrevet flere tilfeller av fulminante adenovirusinfeksjoner hos pasienter med langtkommen cancer og intens immunosuppressiv behandling.

AIDS-pasienter rammes oftest av pneumoni, meningoencefalitt og hepatitt, men alvorlig gastroenteritt og kolitt forekommer også.

### **Valg av prøvemateriale**

Aktuelt prøvemateriale for å påvise virus i luftveiene er først og fremst nasofarynksaspirat og bronkialskyllvæske (BAL). Noen benytter også hals/neseprøve, ekspektorat eller trakealinspirat, men ingen av disse materialene er optimale for diagnostikk hos hospitaliserte immunosupprimerte pasienter.

I enkelte tilfeller kan det også være indisert å ta biopsier.

Ved alvorlige adenovirusinfeksjoner kan det også være aktuelt å undersøke spinalvæske, urin, fæces og blodprøver.

Prøvene bør oppbevares i kjøleskap inntil forsendelse/videre prosessering i laboratoriet.

### **Diagnostiske metoder**

Serologisk diagnostikk er av begrenset verdi fordi mange immunosupprimerte pasienter har dårlig/manglende antistoffproduksjon. I tillegg får de ofte immunglobuliner og transfusjoner av blodprodukter som forstyrrer tolkningen, og i verste fall fører til feildiagnostikk. Dessuten er kvaliteten og repertoaret til antistofftestene for dårlig for mange av de aktuelle agens. Tradisjonell virus dyrkning er ressurskrevende og tidkrevende, men kan være aktuell hvis man ikke har et fullgodt repertoar av hurtigtester, er usikker på diagnosen, eller har mistanke om resistens mot antivirale midler.

Hurtigtester basert på immunfluorescenssteknikk eller EIA har lavere sensitivitet enn genbaserte metoder, og utvalget er begrenset, men kan være nyttig som en første screening til å påvise klassiske luftveisagens som for eksempel RSV og influensavirus hos barn. Hos voksne pasienter med RSV-infeksjon er de immunologiske testene av liten verdi pga for lav sensitivitet.

PCR er i dag den metoden som er best egnet til rutinediagnostikk av virale luftveisinfeksjoner. Utvalget av kommersielle tester er raskt økende, men det er ingen produsenter som kan tilby et komplett utvalg av tester mot alle aktuelle agens.

Real-time PCR har mange praktiske fordeler. Det er en meget rask metode som samtidig gir et semikvantitativt eller kvantitativt svar. Sensitiviteten og spesifisiteten er like god som for nested PCR.

NASBA (Nucleic acid sequence-based amplification) er like rask og sensitiv som real-time PCR, men det finnes foreløpig få kommersielle tester tilgjengelig for dette testprinsippet. Det finnes allerede kommersielle tester for påvisning av noen respiratoriske virus basert på mikromatriseteknologien, men de store kostnadene og det begrensede repertoaret gjør at denne teknikken foreløpig er lite aktuell å benytte i rutinediagnostikken.

I praktisk diagnostikk vil real-time PCR være den metoden de fleste foretrekker.

### **Tolkning av resultat**

En av de største diagnostiske utfordringene er tolkningen av serologiske funn som kan være direkte misvisende p.g.a. manglende immunrespons eller tilførsel av fremmede antistoffer. Påvisning av agens som kan representere en reaktivering med usikker klinisk betydning (som herpesgruppen og adenovirus) kan også være vanskelig å vurdere.

Real-time PCR er kanskje den diagnostiske metoden som er best egnet i rutinediagnostikken fordi den er rask, har høy sensitivitet og spesifisitet og i tillegg egner seg svært godt for kvantitative analyser som vil kunne gi verdifull informasjon ved vurderingen av resultatene. I tillegg egner metoden seg godt for påvisning av systemiske viremier.

### **Litteratur:**

1. Soldatou A, Davies EG. Respiratory virus infections in the immunocompromised host. [Paediatr Respir Rev.](#) 2003; 4:193-204.
2. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. [Clin Microbiol Rev.](#) 2000; 13:371-84.
3. Gerna G et al. Impact of human metapneumovirus and human cytomegalovirus versus other respiratory viruses on the lower respiratory tract infections of lung transplant recipients. *J Med Virol.* 2006;78:408-16.
4. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev.* 1992; 5:262-74.



# Diagnostikk av enterovirusinfeksjoner ved immunsvikt

Andreas Christensen

Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs hospital

## Klinikk

Enterovirusinfeksjoner er lite omtalt i forbindelse med immunsvikt. Virusgruppen er vanlig forekommende og det er grunn til å tro at infeksjoner hos immunsupprimerte pasienter er hyppigere enn tidligere antatt. Enterovirus forekommer i bølger med ulike typer fra år til år, og det kliniske bildet hos immunsupprimerte kan dermed variere betydelig fra tid til annen. Den kunnskap vi har i dag om enterovirusinfeksjoner ved immunsvikt baserer seg først og fremst på anekdotiske rapporter.

Beskrevne manifestasjoner ved enterovirusinfeksjoner hos immunsupprimerte:

- Kronisk meningoencefalitt.  
Velkarakterisert. Sterkt assosiert med X-bundet agammaglobulinemi. Fluktuerende forløp. De fleste dør, men mange lever i flere måneder til år. Gir meningittsymptomer, ataksi, kramper, tremor, pareser, letargi og ofte et dermatomyosittliknende bilde. Polioliiknende paralyser er ikke beskrevet. Kronisk meningoencefalitt er assosiert med flere ulike coxsackievirus A- og B-typer.
- Meningitt med langvarig forløp.  
Flere tilfeller med forbigående serøs meningitt uten sekveler er beskrevet. Ett tilfelle av rhombencefalitt og ett tilfelle av encephalitis lethargica (coxsackie B4), begge med fatal utgang er publisert (1,2).
- Luftveisinfeksjoner.  
Et par rapporter om alvorlige enteroviruspneumonier med ARDS-utvikling hos benmargsmottakere er publisert (1,3). Av til sammen fem pasienter døde fire. I luftveismaterialer leter man vanligvis etter helt andre agens enn enterovirus og man kan tenke seg at de beskrevne tilfellene representerer et betydelig større problem. Det er riktignok publisert to studier som konkluderer med at enterovirus kun står for en liten andel av luftveisinfeksjonene hos immunsupprimerte pasienter, men i begge studiene har man kun benyttet dyrkning i cellekultur som diagnostisk metode (4,5). Med PCR-teknikk vil man i dag kunne avdekke langt flere tilfeller. Den betydelige sesongvariasjonen man ser for enterovirus må også tas med i betraktning.
- Disseminert sykdom.  
I litteraturen finnes to beskrivelser av sykdom som omfatter flere organsystemer, begge med dødelig utgang: Ett tilfelle av myokarditt og pneumoni med ARDS-utvikling (ECHO 11) og ett tilfelle av meningitt og pneumoni (coxsackie A9) (6,7).
- Gastroenteritt.  
Sammenhengen mellom enterovirusinfeksjon og gastroenteritt er omdiskutert. Det er holdepunkter for at sammenhengen er klarere hos immunsupprimerte pasienter. I en rapport fra Baltimore, USA beskrives et utbrudd på en enhet for benmargstransplanterte. Syv av 14 pasienter i avdelingen fikk diaré. Hos alle syv fant man coxsackievirus A1. Seks av pasientene døde. Blant pasientene uten diaré hadde ingen enterovirus i avføringen (8). Enterovirus som årsak til alvorlig gastroenteritt er beskrevet i en publikasjon til (9).
- Slappe pareser.  
Ett tilfelle hos en nyretransplantert pasient er rapportert (ECHO 19) (10).

I et materiale bestående av 438 pasienter med enterovirusinfeksjon fra Midt-Norge i perioden 1992-2001 fant man enterovirus hos ni immunsupprimerte pasienter (11). To av pasientene døde i infeksjonens akutfase. Én hadde akutt myelogen leukemi, var under cytostatikabehandling og fikk en feberepisode med ledsagende pneumoni. Enterovirus ble påvist i fæces. Den andre pasienten hadde gjennomgått benmargstransplantasjon og fikk pneumoni samt uttalt diaré. Enterovirus ble påvist i hals og fæces.

### **Prøvemateriale**

- Spinalvæske
- Annet sterilt materiale (biopsier, væske fra serøse hulrom, serum, vesikkelvæske m.m.)
- Fæces
- Halsprøve/ luftveisprøve

### **Metoder**

- PCR  
Anbefalte metode. Sensitiv og spesifikk. Målområde: 5' non-coding region. Vanskelig å designe en test som dekker alle enterovirus typer. Proben har vært begrensende faktor i vår test. Oppsett med SYBR-green eller på gel vil derfor kunne være avklarende i tvilstilfeller. Falske positive reaksjoner pga rhinovirus er beskrevet, men med riktig design av primere og probe skal dette være mulig å unngå.
- Dyrkning.  
Mindre sensitiv, men nødvendig for typing av virus. Dessuten en backup for PCR som muliggjør avdekking av stammevariasjon/mutasjoner og typer som ikke detekteres av den PCR-metoden man bruker.
- Serologi.  
Lite sensitiv – spesielt hos immunsupprimerte. Ingen gode kommersielle ELISA-tester. KBR fortsatt beste metode, men også denne er lite sensitiv (benytter kun antigen fra ECHO 4,6,9,14,24 og 30 samt Cox A9 og Cox B1-6). Ved Umeå universitetssykehus har man utviklet en in-house ELISA som har gitt gode resultater.

### **Tolkning**

- Funn av agens i sterilt materiale tillegges stor vekt.
- Funn i fæces og halsprøve må tolkes med forsiktighet da asymptomatisk bærerskap er vanlig. Infeksjonslignende symptombilder hos immunsupprimerte pasienter kan dessuten forklares av mange andre forhold (grunnsykdommen, medikamentbivirkninger, graft versus host-disease m.m.), noe som vanskeliggjør vurderingen ytterligere.
- Positivt utslag i KBR må også tolkes med forsiktighet. Høye titre kan vedvare lenge (måneder til år). Titre på minst 32 hos barn og minst 64 hos voksne ansees som suspekte og bør følges opp med prøvetakning til PCR og evt. ny serumprøve. Signifikant titerstigning eller høyt titer kan styrke diagnosen i de tilfeller der man kun har påvist enterovirus i fæces.

### **Anbefalinger**

- Relevant prøvemateriale undersøkes med enterovirus-PCR dersom det er klinisk mistanke om enterovirusinfeksjon (spesielt obs i en enterovirus sesong).
- Spinalvæske settes rutinemessig opp til enterovirus-PCR ved mistanke om meningitt/encefalitt.
- Enterovirus-PCR bør være med i et utvidet testbatteri på luftveismateriale.



## Referanser

1. Tan P-L, Verneris MR, Charnas LR. Outcome of CNS and pulmonary enteroviral infections after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 74-5.
2. Cree BC, Bernardini GL, Hays AP, Lowe G. A fatal case of coxsackievirus B4 meningoencephalitis. *Arch Neurol* 2003; 60: 107-12.
3. Gonzalez Y, Martino R, Badell I, Pardo N, Sureda A, Brunet S et al. Pulmonary enterovirus infections in stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplant* 1999; 23: 511-3.
4. Connolly MG Jr, Baughman RP, Dohn MN, Linnemann CC Jr. Recovery of viruses other than cytomegalovirus from bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 1994; 105: 1775-81.
5. Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Gurgui M et al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: Clinical considerations. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1043-8.
6. Biggs DD, Toorkey BC, Carrigan DR, Hanson GA, Ash RC. Disseminated ECHO-virus infection complicating bone marrow transplantation. *Am J Med* 1990; 88: 421-25.
7. Aquino VM, Farah RA, Lee MC, Sandler ES. Disseminated coxsackie A9 infection complicating bone marrow transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1053-4.
8. Townsend TR, Bolyard EA, Yolken RH, Beschorner WE, Bishop CA, Burns WH, Santos GW, Saral R. Outbreak of Coxsackie A1 gastroenteritis: a complication of bone-marrow transplantation. *Lancet* 1982; 1: 820-3.
9. Yolken RN, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Bartlett J, Santos GW et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 1982; 306: 1010-2.
10. Starlin R, Reed N, Leeman B, Black J, Trulock E, Mundy LM. Acute flaccid paralysis syndrome associated with ECHO-virus 19, managed with pleconaril and intravenous immunoglobulin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 730-2.
11. Christensen A, Nordbø SA. Enterovirusinfeksjoner diagnostisert i Midt-Norge i perioden 1992-2001. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3180-3.



# Diagnostikk ved parvovirusinfeksjoner

Anne-Lise Bruu

Mikrobiologisk laboratorium, Sykehuset i Vestfold HF

Humant parvovirus B19 er et relativt nyoppdaget virus, men likevel har man i lang tid vært klar over at virus i tillegg til hovedmanifestasjonen erythema infectiosum eller ”femte sykdom” kan gi en lang rekke andre manifestasjoner og komplikasjoner.

**Virologi:** Parvovirus B19 er et *enkeltrådet* DNA-virus uten membran med diameter 21-26 nm, dvs. det minste humane virus vi kjenner til. Det inneholder to kapsidproteiner, VP1 og VP2, som er viktige virusantigener, samt NS1 (major non-struktural protein) som det dannes nøytraliserende antistoffer mot.

**Infeksjon og patogenese:** Inkubasjonstiden er vanligvis 17-18 dager. Ca. 6 dager etter smitte får pasienten en intens viremi som varer 4-7 dager. Mens viremien pågår kan pasienten ha ukarakteristiske, influensalignende symptomer. Det karakteristiske utslettet ved erythema infectiosum opptrer vel 1 uke senere. Man antar at utslettet og leddaffeksjonen skyldes antigen-antistoffkomplekser som fester seg til endotel- og synoviaceller. Parvovirus B19 infiserer erytropoetiske celler i benmargen og ev. også andre celler som har P-antigen (globosid) på overflaten. P-antigenet fungerer derved som reseptor for virus. De infiserte cellene er gjenstand for lysis, følgelig får pasienten et forbigående fall i retikulocyt- og hemoglobinverdien, som vanligvis er kortvarig og derfor ikke har noen praktisk betydning hos friske.

Undersøkelser viser at 40-60% av alle voksne har IgG antistoffer som tegn på tidligere gjennomgått infeksjon. Selv om smitteoverføringen vanligvis skjer via respirasjonsveiene (spytt), kan infeksjonen også overføres fra mor til barn og via blod eller blodprodukter (immunglobulin, faktor VIII og IX, trombocyttkonsentrat). Det er også beskrevet at B19-infeksjon har blitt overført via transplantater.

## **Infeksjon hos pasienter med immunsvikt og hematologisk sykdom:**

Hos pasienter med kronisk hemolytisk anemi, som er avhengig av økt erytropoese for å holde sykdommen i sjakk, kan affeksjon av benmargen resultere i aplastisk krise. Enkelte pasienter får pancytopeni, som indikasjon på at B19-virus også infiserer andre benmargsceller enn de erytropoetiske, men årsaken til dette ikke er klarlagt.

Immunkompromitterte som trenger tilførsel av blod og/eller blodprodukter, er særlig utsatt for smitte, spesielt under B19-epidemier. Mens man regner med at 1 av 3300 blodgivere er smitteførende utenom epidemitider, er risiko for smitte 3-4 ganger høyere under epidemier. Ved følgende immunsviktilstander er det spesiell risiko for alvorlig infeksjon:

- kongenitale immundefekter
- AIDS
- etter transplantasjoner (gjelder spesielt benmarg-, lever- og nyretransplantasjon)
- immunsuppressiv behandling
- kronisk benmargssvikt.

Immunkompromitterte som har svak/manglende antistoffproduksjon får ofte kronisk infeksjon fordi de ikke er i stand til å kvitte seg med virus i benmargen. Derfor uteblir ofte de typiske symptomene som utslett og leddaffeksjon, men infeksjonen kan resultere i alvorlig anemi. Kasus med anemi i inntil 10 år er beskrevet. Det er spesielt nøytraliserende antistoffer mot NS1 som er viktige for å overvinne B19-infeksjon, mens det er uklart hvilken rolle cellulær

immunitet spiller. Undersøkelser har vist at antall viruskopier i benmarg og blod kan fluktuere, og symptomer forekommer bare ved høyt antall kopier. I tillegg til anemi kan feber og pneumoni opptre hos enkelte pasienter.

Alvorlig anemi bør behandles med immunglobulin i tillegg til blodtransfusjoner, selv om det alltid er en viss risiko for at blod og også blodprodukter kan inneholde B19-virus, til tross for forutgående screening av blodproduktene. Passivt overførte antistoffer kan føre til reduksjon av B19-DNA og til retikulocytose og økning av hemoglobinverdien. Men hvis IgG faller, kan B19-DNA øke igjen, fordi vertens antistoffer ikke alltid kan kontrollere infeksjonen. Det er usikkert om regelmessige månedlige infusjoner av immunglobulin gjennom en lengre periode kan resultere i fullstendig eliminering av virus.

**Diagnostikk:** Hos immunkompromitterte er påvisning av parvovirus-DNA ved PCR eller dot blot hybridisering i *benmarg* eller *serum/plasma* viktigst. Nested PCR med to primerpar, f.eks. både fra VP1 og VP2 regionen, eller real-time PCR anbefales. Det er viktig å følge pasienter som behandles med immunglobulin regelmessig med PCR. Kvantitativ PCR kan også utføres, men fordi metoden ikke er standardisert, kan resultatene være vanskelig å vurdere. Hos pasienter med lungesyntomer er parvovirus-DNA også påvist i bronkialskylllevann og lungebiopsi.

Dyrking av parvovirus i cellekultur er meget vanskelig og har også liten praktisk betydning, selv om det har lyktes å dyrke virus i celler fra human benmarg, erytropoetiske celler fra navlestrengsblod og i fetale leverceller.

Antistoffundersøkelser gir ofte liten informasjon hos immunkompromitterte. Mange pasienter danner stort sett bare B19-IgM, og i liten grad IgG. Ved persisterende infeksjon kan IgM hele tiden påvises. Når B19-DNA forsvinner, f.eks. som følge av immunglobulinbehandling, vil pasientene som regel produsere IgG.

Det finnes flere EIA-metoder for antistoffpåvisning med rekombinant B19-antigen, framstilt i baculovirus. Epitoper som benyttes er VP1 eller en kombinasjon av VP1 og VP2.

Radioimmunoassay (MACRIA) regnes som referansetesten, men den utføres ikke i Norge. Ved Western blot kan også antistoffer mot NS1 påvises. Man regner med at IgM kan påvises fra og med 2-3 uker etter smitte og deretter i 2-3 måneder. Tester basert på  $\mu$ -capture EIA anbefales for IgM-påvisning, indirekte EIA for IgG. Det er imidlertid viktig å være klar over at indirekte EIA for påvisning av rubella- og morbilli-IgM kan gi falske positive resultater ved aktuell B19-infeksjon. Fordi det er beskrevet at IgM kan persistere i inntil 19 måneder hos immunkompromitterte, kan undersøkelse av IgG-aviditet også være aktuelt.

### Referanser:

1. Egbuna O, Zand MS, Arbin A, Menegus M, Taylor J. A Cluster of Parvovirus B19 Infections in Renal Transplant Recipients: A Prospective Case Series and Review of the Literature. *Am J Transplant* 2006;6:225-31.
2. Sosa CE, Mahony JB, Luinstra KE, Sternbach M, Chernesky MA. Replication and Cytopathology of Human Parvovirus B19 in human Umbilical Cord Blood Erythroid Progenitor Cells. *J Med Virol* 1992;36:125-30.
3. Anderson L. Human Parvoviruses. *J Infect Dis* 1990;161:603-8.
4. Kurtzman et al. Pure Red-cell Aplasia of 10 Years' Duration due to Persistent Parvovirus B19 Infection and Its Cure with Immunoglobulin Therapy. *N Engl J Med* 1989;321:519-23.
5. Musiani M et al. Persistent B19 Parvovirus Infections in Hemophilic HIV-1 Infected Patients. *J Med Virol* 1995;46:103-8.
6. Lundqvist A et al. Prevalence of Parvovirus B19 DNA in Bone Marrow of Patients with Haematological Disorders. *Scand J Infect Dis* 1999;31:119-122.
7. Nigro G et al. Human parvovirus B19 Infection in Infancy Associated with Acute and Chronic Lymphocytic Myocarditis and High Cytokine Levels: Report of 3 Cases and Review. *Clin Infect Dis* 2000;31:65-9.

8. Zerbini M, Musiani M. Human Parvoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of Clinical Microbiology* 2003, 8. utgave, ASM Press Washington, DC, 1534-44.



# Diagnostikk ved polyomavirusinfeksjoner (JCV og BKV)

Ingvild Nordøy

Mikrobiologisk Institutt, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Klinisk Polyomavirus ses sjeldent hos immunkompetente pasienter. De fleste blir infisert i løpet av barneårene, viruset ligger latent og sykdom hos immunsvikt pasienter skyldes primært reaktivering. Det er ca. 70 % homologi mellom JCV og BKV. JC-virus infeksjon kan gi progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) – initialt med fokale nevrologiske utfall, men senere oftest med dødelig utfall om man ikke får reversert prosessen. BK-virus infeksjon ses primært hos nyre- og allogen benmargs-transplanterte pasienter. Nyre-transplanterte pasienter kan få en nefropati ofte med tap av sitt transplantat. Ureterstenose forekommer også. Hos benmargstransplanterte pasienter er det hemmorrhagisk cystitt som oftest observeres.

All diagnostikk på JCV og BKV i Norge utføres ved Avd. Patologi ved Rikshospitalet. Serologisk us. gir lite da dette oftest dreier seg om reaktivering av viruset. Ingen gjør dette per i dag i Norge. Virusdyrkning og elektronmikroskopi er teoretisk mulig, men gjøres ikke.

For diagnose av PML er det kun biopsi fra hjernevev med påvisning av virus som vil gi en sikker diagnosen. Viruset fins latent i urinveiene og påvisning av JCV i urin eller blod har liten korrelasjon med PML. Ved påvisning av virus i spinalvæske sammenholdt med klinikk vil man kunne gi en høy grad av sannsynlighet for sykdom, men påvisning i biopsi er fortsatt gullstandarden. I spinalvæske utføres kvalitativ og kvantitativ PCR. I hjernebiopsier kan man benytte immunhistokjemisk us., in situ hybridisering eller PCR til påvisning av viruset. Ved RH utføres in-situ hybridisering med spesifikke JCV prober. Dette benyttes alltid ved formalininstøpte biopsier. PCR utføres dersom de ikke er innstøpt. Denne er ikke kvantitativ.

Ved BK-virus infeksjon hos transplanterte er prøvematerialet lettere tilgjengelig – urin, blod og nyrevev – enn ved PML. Pga. hyppig reaktivering av BKV spesielt i urin også hos friske personer, har man nå utarbeidet retningslinjer for hvordan de enkelte funn kan vurderes. På enkelte sentra i verden benyttes fremdeles urin cytologi med påvisning av decoy celler (urotel med virale inklusjonslegemer) som første ledd i diagnosen. Dette gjøres ikke lenger i Norge. Urin og blod screenes med kvalitativ og kvantitativ PCR for å påvise DNA. Endelig diagnose fås ved påvisning av virus i biopsimateriale. Immunhistokjemi, in situ hybridisering eller PCR kan benyttes. Ved RH benyttes immunhistokjemi med spesifikke antistoffer rettet mot BKV på biopsimateriale. Pga. ofte spredte funn av virus kan imidlertid falske negative funn gjøres. Klinikken blir da avgjørende i vurderingen.





# Diagnostikk ved papillomvirusinfeksjoner

## *Betydning ved immunsvikt og utvikling av cervixcarcinom*

Peter Jebsen

Patologiklinikken avd., Gaustad, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Papillomvirusinduserte lesjoner er beskrevet i det gamle Egypt på faraoenes tid. Virus i premaligne cervixlesjoner ble oppdaget av Meisels i 1976 (Viruspåvisning ved elektronmikroskopi). Pr dato er mer enn 200 subtyper av HPV kjent som gir lesjoner i hud og slimhinner, fortrinnsvis av plateepiteltype( munn, pharynx til stemmebåndspalte, øsofagus, vulva, vagina og cervix).

-Dysplasi/carcinom i cervix forekommer ikke uten gjennomgått HPVinfeksjon.

-Cervixcarcinom hos nyretransplanterte- ca 5x økt risiko.(Penn,I. Cancer 1986,58;611-6).

-1993 Cervixcarcinom inkludert som AIDSdefinerende sykdom hos HIVpositiv.

-Cervixcarcinom hos ca 2% av kvinner med AIDS (AIDS patientcare and STDs 2004,18;9:501-8).

-Ca. 4x økt risiko for cervixcarcinom hos kvinner med AIDS (AIDS patientcare and STDs 2004,18;9:501-8)

-Pr dato ingen indikasjon for rutinemessig HPV-testing (mulig unntak: før benmargtransplantasjon)

-I Norge: Rikstrygdeverket honorerer HPV-test på cervixcytologi (væskebasert metode)

rekvirert av patolog for kvinner 25-70 år på definert indikasjon. - 3 års prøveprosjekt fra 1.juli 2005 hvor også HPV-funn meldes Kreftregisteret.

**Anbefaling: Årlig cervixprøve hos immunsupprimerte – fra ca 20 års alder(?)**

Videre oppfølging ved positivt funn- følg laboratoriets anbefaling.



# **Deltagerliste**



Fornavn	Etternavn	Adresse
Tore G.	Abrahamsen	Barneklivnikken, Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Cecilie Torp	Andersen	Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Anne-Lise	Bruu	Mikrobiologisk laboratorium, Sykehuset Vestfold HF
Chantoui M	Chedid	Sykehuset Innlandet HF
Andreas	Christensen	Avdeling for mikrobiologi, St Olavs hospital HF
Lumnije	Dedi	Mikrobiologisk laboratorium, Sykehuset Vestfold HF
Nina	Evjen	Akershus Universitetssykehus
Aasmund	Fostervold	Akershus Universitetssykehus
Carola	Grub	Sykehuset Lillehammer HF
Hanne Husom	Haukland	Mikrobiol. avdeling, Universitetssykehuset i Nord Norge HF
Reidar	Hide	Helse Sunnmøre
Thor	Hilberg	Fürst medisinsk laboratorium
Reidar	Hjetland	Mikrobiologisk avdeling, Sentralsjukehuset Sogn & Fjordane
Gunnar	Hoddevik	Folkehelseinstituttet
Ellen	Holter	Mikrobiol. institutt, Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Elisebet	Haarr	Mikrobiologisk avdeling, Sentralsjukehuset i Stavanger
Peter	Jebsen	Patologiklinikken avd. Gaustad, Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Bjørn Odd	Johnsen	Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Anita	Kanestrøm	Mikrobiologisk avdeling, Sykehuset Østfold HF
Anne-Marte B	Kran	Ullevål Universitetssykehus
Bjørn Erik	Kristiansen	Telelab AS, Skien
Lisa	Mortensen	Avd. for laboratoriemedisin, Nordlandssykehuset HF
Helge	Myrmel	Avd. for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus
Gro	Njølstad	Avd. for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus
Svein Arne	Nordbø	Avdeling for mikrobiologi, St Olavs hospital HF
Ingvild	Nordøy	Medisinsk avdeling, Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Sølvi	Noraas	Mikrobiologisk avdeling, Sørlandet sykehus HF
Christine H	Rinaldo	Mikrobiologisk avdeling, Universitetssykehuset i Nord Norge
Halvor	Rollag	Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet og Radiumhospitalet HF
Helvi Holm	Samdal	Mikrobiologisk avdeling, Sykehuset Buskerud HF
Gunnar	Størvold	Mikrobiologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus
Liv Jorunn	Sønsteby	Lab. for medisinsk mikrobiol. Haugesund sjukehus Fonna
Didrik F.	Vestrheim	Folkehelseinstituttet
Einar	Vik	Mikrobiologisk laboratorium, Molde Sjukehus
Bent	Von der Lippe	Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus
Ingeborg S.	Aaberge	Folkehelseinstituttet
Sandra	Åsheim	Avd. for laboratoriemedisin, Nordlandssykehuset HF





Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Divisjon for smittevern

Bestilling:  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
0403 Oslo  
Telefon: 23 40 82 00  
Telefaks: 23 40 81 05

ISBN 978- 82-8082-209-3 trykt utgave  
ISBN 978- 82-8082-213-0 elektronisk utgave  
Opplag: 100