

STRATEGIMØTE

DIAGNOSTIKK AV VIRUSINFEKSJONER HOS GRAVIDE OG NYFØDTE

6. november 2003

Biblioteket på tidligere Avdeling for bakteriologi,
Folkehelseinstituttet

ANBEFALINGER

OG

ABSTRAKT AV FORELESNINGER

Redaktører:

Ellen Holter, Anne Grete Skar

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISSN: 1504 - 0976

Innholdsfortegnelse:

Forord	5
Program	7
Sammendrag del 1	9
Konklusjoner og anbefalinger: Del 1, kliniske og diagnostiske aspekter	10
Konklusjoner og anbefalinger: Del 2, spesifikke virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte	11
Innledning: virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte: <i>Helge Myrmel</i>	14
Immunsystemet hos gravide og foster/nyfødte <i>Einar Klæbo Kristoffersen</i>	16
Diagnostiske utfordringer ved mistanke om virusinfeksjon hos gravide <i>Torggrim Sørnes</i>	18
Diagnostiske utfordringer ved mistanke om virusinfeksjoner hos nyfødte <i>Marite Rygg</i>	19
Nytten av antistoff undersøkelser hos mor og barn <i>Anne Grete Skar</i>	21
Viruspåvisning, prøvematerialer og metoder <i>Gunnar Størvold</i>	24
Prenatal diagnostikk <i>Svein Arne Nordbø</i>	27
Graviditet, nyfødte og cmv <i>Andreas Radtke</i>	28
Rubellavirus, parvovirus b19 og enterovirus <i>Anne-Lise Bruu</i>	30
Herpes simplex infeksjoner hos gravide og nyfødte <i>Gro Njølstad</i>	33
Vzv infeksjoner hos gravide og nyfødte <i>Gro Njølstad</i>	36
Hiv, hcv og hbv <i>Helvi Holm Samdal</i>	38

Forord

I regi av ”Referansegruppe for ekstern kvalitets sikring i virologi og serologi” ble det holdt strategimøte om diagnostikk av virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte, på biblioteket på tidligere Avdeling for bakteriologi, Folkehelseinstituttet 6. november 2003. Programmet var satt sammen av en programkomité bestående av:

Ellen Holter, Anita Kanestrøm, Helge Myrmel og Anne Grete Skar (leder).

Møteledere var Helge Myrmel (møteleder del 1) og Rolf Schøyen (møteleder del 2).

Programkomiteens medlemmer og møtelederne har samarbeidet ved utarbeidelsen av rapporten. Redaktører er Ellen Holter og Anne Grete Skar.

Rapporten inneholder sammendrag (del 1) og konklusjoner og anbefalinger slik det kom frem på møtet, samt abstraktene. Noen av abstraktene er lett justert i henhold til fremført versjon og diskusjonen på møtet.

Oslo, juni 2004.

Ellen Holter, Anita Kanestrøm, Helge Myrmel, Rolf Schøyen og Anne Grete Skar

Program

10.00 – 10.05	Velkommen ved leder for referansegruppen. Rolf Schøyen.
Møteleder Del 1: Helge Myrmel Kliniske og diagnostiske aspekter	
10.05 – 10.15 H. Myrmel	Innledning ved møteleder.
10.15 – 10.35 (15+5') E. Klæboe Kristoffersen	Immunsystemet hos gravide og foster/nyfødte
10.35 – 11.00 (20+5') T. Sørnes	Diagnostiske utfordringer ved mistanke om virusinfeksjon hos gravide
11.00 – 11.20	Kaffepause
11.20 – 11.45 (20+5') M. Rygg	Diagnostiske utfordringer ved mistanke om virusinfeksjon hos nyfødte
11.45 – 12.00 (10+5') A.G. Skar	Nytten av antistoff undersøkelse hos mor og barn
12.00 – 12.20 (15+5') G. Størvold	Viruspåvisning, prøvematerialer og metoder.
12.20 – 12.35 (10+5') S.A. Nordbø	Prenatal diagnostikk
12.35 – 13.10	Diskusjon til del 1
13.10 – 14.10	Lunch
Møteleder Del 2: Rolf Schøyen Spesifikke virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte	
14.10 – 14.30 (15+5') A. Radtke	CMV
14.30 – 14.55 (20+5') A.L. Bruu	Rubella virus / Humant parvovirus B19/ Enterovirus
14.55 – 15.15 (15+5') G. Njølstad	HSV og VZV
15.15 – 15.35	Kaffepause
15.35 – 16.00 (20+5') H. Holm Samdal	HIV, HCV og HBV
16.00 – 16.45 16.45 – 17.00	Diskusjon til del 2. Oppsummering

Sammendrag del 1

Normalt er immunsvaret mot en gitt mikroorganisme hovedsakelig av Th 1 eller Th 2 type avhengig av organismen. Ved graviditet vil denne balansen påvirkes og reguleres i favør av Th 2. Hvis dette ikke skjer, vil den føtoplacentale enhet bli skadet ved et cellemediert angrep og bli abortert. Ved infeksjoner vil den gravide kompensere med et relativt økt Th 2 immunsvare. Men den nedsatte Th 1 reaktiviteten vil likevel bidra til at gravide generelt er mer utsatt for infeksjoner med intracellulære patogener. Gravide har økt risiko for å bli (re)smittet av for eksempel malaria og *Listeria monocytogenes*, og for alvorligere sykdom ved for eksempel varicella pneumoni.

Fosteret er i stand til å respondere på enkelte infeksjoner og vaksiner i uke 29 (lues, toxoplasmose), men har likevel et umodent immunsystem. Konsentrasjonene av alle opsoninene, komplementfaktorer, CRP, mannan-bindende lektin, fibronektin er rundt 50% av det voksne individets. Jo mer prematurt det nyfødte barnet er, desto lavere er konsentrasjonen. Også den cellulære medfødte del av immunsystemet er umodent. NK cellene er relativt flere, men både den antistoffmedierte og den direkte cytotoksiske aktiviteten er nedsatt. Nyfødte, og igjen særlig premature har mindre evne til å mobilisere nøytrofile granulocytter ved infeksjoner. Maternelt IgG overføres gjennom placenta. IgG nivået vil mot termin være høyere enn morens. Antistoff mot endel mikroorganismer er hovedsakelig av IgM eller IgA klasse og overføres ikke. Det høye eksogene nivået av IgG kan se ut til å hindre dannelse av eget IgG. Nivåene av IgM og IgA er lave hos fosteret, men stiger jevnt. T celler hos foster og nyfødt har betydelig nedsatt indirekte og direkte cytotoksiske funksjoner.

I et unormalt svangerskap er infeksjonsgenese bare én av flere muligheter, og alle mulighetene må utredes parallelt. Men det finnes også spesifikke symptomer og tegn som peker mot infeksjonsgenese. For eksempel gir korte ekstremiteter mistanke om intrauterin VZV infeksjon og tykk placenta gir mistanke om parvovirus infeksjon. De tallmessig viktigste virusinfeksjonene hos gravide er forårsaket av parvo-virus, CMV og enterovirus.

Problemet med diagnostikk hos nyfødte er at symptomene oftest er vage og uspesifikke, og at det er en vanskelig avgrensning mellom maternell, intrauterin og neonatalt ervervet infeksjon. Dessuten kan en rekke ikke-infeksiøse tilstander gi samme symptomer og tegn. Alvorlige bakterielle infeksjoner er vanlige, og antibiotikabehandling må ofte startes parallelt med utredning av eventuell virusinfeksjon.

Når det gjelder mikrobiologisk diagnostikk, er serologi først og fremst av verdi ved utredning av immunstatus og mindre verdi ved utredning av infeksjonsårsak, men kan være et viktig supplement. Det undersøkes kun for IgM hos barnet. Det er nødvendig med samtidig serumprøve fra mor for riktig prioritering av undersøkelsene og for vurdering av resultatene.

Direkte påvisning av virus gir sikrere diagnose, og NAT metoder har gjort diagnostikken raskere og bedre. Det finnes i dag mulighet for NAT-påvisning av CMV, EBV, HSV, VZV, HIV, HBV, HCV, enterovirus og humant parvovirus.

Ved prenatal serologisk diagnostikk hos den gravide er det viktig å kunne teste parsere, dvs. tidlig tatt prøve (0-prøve) og aktuelle prøve samtidig. Man må være varsom med å basere konklusjonen på et positivt IgM resultat som eneste positive markør. Positiv NAT-test i blod fra mor tyder på aktuell viremi, og kvantitativ analyse vil kunne si noe om smitterisiko til barnet.

Presis og rask diagnostikk av agens er viktig fordi det i økende grad kan få terapeutiske konsekvenser. Dette ivaretas best med NAT-teknikk, men virusdyrkning bør om mulig gjøres i tillegg for å kunne type og karakterisere viruset nærmere. Ved virusdyrkning har man også mulighet til å påvise det uventede som man går glipp av ved målrettet NAT-test.

Konklusjoner og anbefalinger: Del 1, kliniske og diagnostiske aspekter

ANTISTOFFUNDERSØKELSER

- TORCH-begrepet er en anakronisme, og ved mistanke om medfødt virusinfeksjon bør det erstattes av målrettede undersøkelser der agenspåvisning foretrekkes fremfor serologi. (Ved utredning av mistenkt toxoplasmainfeksjon anbefales antistoffundersøkelse).
- Benyttes ved undersøkelse av immunstatus.
- Er indisert ved utredning av aktuell infeksjon hos den gravide.
- Har liten verdi ved utredning av mistenkt smitte hos den nyfødte, med unntak av påvisning av spesifikt IgM. Fravær av IgM er ikke konklusivt. Agenspåvisning bør foretrekkes.
- Ved antistoffundersøkelse av barnet skal også serumprøve fra mor undersøkes.
- Første serumprøve av gravide oppbevares i serumarkiv i den grad det er kapasitet. Biobankloven er ikke til hinder for dette.

VIRUSPÅVISNING

- Bør foretrekkes ved utredning av infeksjon hos foster/nyfødt.
- CMV bør undersøkes ved dyrking av urin fra nyfødte (< 2 uker) med "shell-vial"-teknikk og immunfluorescens, eventuelt ved nukleinsyreampifikasjonsteknikk (NAT) i urin.
- For øvrige herpesvirus, enterovirus og parvovirus B19 gir NAT-metoder rask og presis diagnostikk og bør foretrekkes. Antigenpåvisning i såravskrap kan gjøres ved HSV og VZV, men PCR er mer sensitiv.
- Virusdyrking kan gjøres i tillegg til ovennevnte undersøkelser, for å påvise varianter og uventede resultater som ikke alltid påvises med målrettet PCR.

PRENATAL DIAGNOSTIKK

- Primærdiagnostikken er serologisk undersøkelse av den gravide.
- Det skal undersøkes parserra med 1-3 ukers intervall.
- Enkeltstående IgM-funn må tolkes med varsomhet. Supplerende eller alternative undersøkelser må utføres.
- Tidligere sera (forrige svangerskap, andre undersøkelser) bør ettersøkes.
- Ved mistanke om CMV og HSV bør agenspåvisning hos den gravide tilstrebes (NAT, dyrking).
- Ved mistanke om intrauterin smitte kan det tas fostervannsprøve til agenspåvisning.
- Intrauterint navlestrengsblod til NAT kan overveies ved mistanke om for eksempel parvovirus B19.

Konklusjoner og anbefalinger: Del 2: Spesifikke virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte.

CMV.

Mor:

- På nåværende tidspunkt er det ikke grunnlag for screening av alle gravide.
- Ved suspekt klinikk hos mor og/eller ved patologisk ultralydfunn bør det gjøres IgG/IgM-undersøkelse i serum, helst 2 prøver med minimum 10-14 dagers mellomrom. Eventuelt kan det gjøres PCR-undersøkelse i plasma.

Sekundærinfeksjon/reakivering er vanskelig å påvise/skilte fra primærinfeksjon.

Foreløpig anbefales ikke aviditetstesting.

Foster:

- Det bør gjøres PCR-undersøkelse, eventuelt med tillegg av virusdyrkning, fra amnionvæske.

Disse undersøkelsene kan suppleres med PCR i EDTA-blod fra mor.

Nyfødt:

- I urin utføres PCR, eventuelt med tillegg av virusdyrkning (tar lengre tid). PCR kan også utføres i saliva og EDTA-blod. Kvantitativ PCR i EDTA-blod kan ha prognostisk verdi. Spinalvæske kan undersøkes med PCR ved klinisk mistanke om CNS-affeksjon/symptomer ved fødselen.

IgM påvisning i navlestrengsblod har lav sensitivitet og skal ikke nyttes som primærttest eller som eneste undersøkelse, men eventuelt kun som supplement til øvrig diagnostikk som nevnt over.

RUBELLAVIRUS.

Mor:

- Alle gravide bør tilbys screening for rubella IgG for å forebygge smitte hos seronegative, som anbefales vaksinasjon i barselseng.
- Hos smitteeksponerte gravide og gravide med suspekt klinikk undersøkes IgG/IgM i serum.

OBS! Ved negativ IgM i prøve tatt de første par dagene etter debut av utslett: Ny prøve bør tas for å utelukke infeksjon.

NB! Kryssreaksjon med parvo B19 forekommer. På grunn av meget lav prevalens av rubella i Norge må positiv IgM bekreftes med alternativ metode/ved annet laboratorium.

To prøver anbefales.

Foster:

- Fetal blodprøve for påvisning av rubella IgM kan gjøres fra og med 20. uke, men anbefales ikke.

Nyfødt:

- IgM undersøkes i navlestrengsblod eller serum. Eventuelt kan IgG undersøkes i serum ved 12 måneders alder.
- Viruspåvisning : PCR kan utføres i London (Jennifer Best, Department of Virology, GKT School of Medicine, St. Thomas' Hospital. Hun ønsker å bli kontaktet før prøve tas.) men er i de fleste tilfelle unødvendig.

HUMANT PARVOVIRUS B19.

Mor:

- Det er ikke aktuelt med screening av alle gravide, men derimot bør serologisk undersøkelse tilbys gravide ved smitte i nærmiljøet eller ved risiko for smitte på arbeidsplassen (utbrudd i skoler/førskole/barnehage og lignende).
- Ved kliniske symptomer hos den gravide undersøkes IgG/IgM i serum.

Foster:

- Hvis påvist eller mistenkt hydrops foetalis: B 19 PCR på fostervannsprøve/abortmateriale/placentavev/fosterblod. Utføres ved Haukeland sykehus, St. Olavs hospital og ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.
- Undersøkelse av IgM i føtal blodprøve er ikke indisert. PCR som nevnt over, skal foretrekkes.

Nyfødt:

- Undersøkelse av IgM i serum. Ved 12-18 måneders alder undersøkes IgG i serum.

ENTEROVIRUS.

Mor/foster/barn:

- PCR/dyrkning kan utføres i diverse prøvematerialer (feces, hals, spinalvæske, plasma, vev). Noen varianter lar seg ikke påvise ved de vanligst brukte PCR metodene.
- Antistoffundersøkelser er av liten verdi.

HSV.

Mor (herpes genitalis):

- Viruspåvisning bør gjøres ved antigenpåvisning (immunfluorescens, optimal prøvetaking viktig), PCR og eventuelt dyrkning. PCR er mer sensitiv og bør foretrekkes ved prøve tatt sent i forløpet.
- Antistoffundersøkelser er kun av verdi som supplement ved primærinfeksjon (serokonversjon).
- Typespesifikk serologi er av liten verdi. Indikasjonene bør begrenses. Obs. noen tester har dårlig spesifisitet, og tester som påviser protein G determinanter bør eventuelt foretrekkes.

Nyfødt:

- PCR/dyrkning/antigenpåvisning utføres i vesikkelvæske eller sekreter. PCR kan også utføres i spinalvæske (hasteprobe).
- Serologi anbefales ikke. (IgM-undersøkelse kan være et supplement, men negativt resultat utelukker ikke infeksjon).

VZV.

- Dyrkning av virus har lav sensitivitet og tar lang tid. Det er derfor lite aktuelt.

Mor:

- Varicella/zoster diagnostikk består av IgG/IgM-undersøkelse i serum, (Obs. ved primærinfeksjon kan IgG være mer sensitiv enn enkelte IgM tester), påvisning av titerstigning av IgG/IgM i parsera (ikke alltid IgM ved herpes zoster), eventuelt PCR-undersøkelse i vesikkelvæske og avskrap eller antigenpåvisning i avskrap.
- Immunstatusundersøkelse gjøres med IgG ELISA. Det finnes en hurtigtest (agglutinasjon).

Nyfødt:

- Det utføres PCR/antigen-påvisning fra vesikler og/eller avskrap.

HIV.

Mor:

- Alle gravide tilbys HIV antistofftest i begynnelsen av graviditeten. Gravide i risikogrupper bør følges opp med ny testing mot slutten av svangerskapet.
- Behandling av HIV positive styres etter kvantitering av virusmengde og immunologiske parametre.

Nyfødte/barn av HIV positive mødre:

- Følges opp med PCR (provirus-DNA eller RT PCR i EDTA blod) og HIV antistoff ved fødsel og etter 6 uker. NB: Navlestrengsblod er uegnet for å avklare smitte. Barna følges opp med PCR hver 3. måned frem til 18 måneders alder, hvor endelig HIV status fastsettes.

HCV.

Mor:

- Gravide i risikogrupper bør tilbys testing.
- Anti-HCV positive skal undersøkes med PCR ved to ulike tidspunkt, det siste så nær termin som mulig. (PCR-negative mødre har minimal risiko for å smitte sine barn).

Barn:

- Barn av anti-HCV positive mødre uansett mors PCR status: PCR og antistofftesting gjøres ved fødsel og eventuelt 1-2 ganger frem til 12 måneders alder. Negativ anti-HCV og 2 negative HCV RT-PCR undersøkelser ved 12 måneders alder betyr at barnet ikke er smittet og videre oppfølging er unødvendig.
- Barn med positiv PCR skal følges opp med årlig kontroll av PCR og ALAT. Leverbiopsi kan være aktuelt.

HBV.

Mor:

- Gravide i risikogrupper bør tilbys testing.
- Det er usikkert om testing av risikogrupper for HBV i Norge er god nok. Barnevaksinasjon bør utredes.
- Når det testes for HBV, skal det primært testes for både HBsAg og anti-HBc.
- Isolert anti-HBc positive ("anti-HBc alene") kan følges opp med undersøkelse for HBV-DNA ved PCR. Helsetilsynet sidestiller HBV-DNA positivitet med HBsAg positivitet i rundskriv I-18/96. Virusmengden kan fluktuere og måling i bare en prøve kan derfor være upålitelig. I forbindelse med fødsel kan tidsnød umuliggjøre oppfølging med HBV-DNA PCR. Man kan eventuelt avstå fra PCR og anbefale at barnet får profylakse med HBIG og vaksine.

Barn av HBV positive mødre:

- Skal ha profylakse etter gjeldende skjema.
- Etter 18 måneder undersøkes barnet for HBsAg og anti-HBs.
- Mulige kroniske bærere skal følges med kontroller etter 6 måneder.

Innledning: Virusinfeksjoner hos gravide og nyfødte: Helge Myrmel

Avd. for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus

I 1941 - mer enn 20 år før oppdagelsen av rubellavirus - fant den australske oftalmologen Norman Gregg sammenhengen mellom rubella og medfødt katarakt (1). Hans hypotese om rubella i svangerskapet som kausal faktor, var revolusjonerende. Inntil da hadde placenta vært betraktet som en absolutt barriere mot infeksjose agenser.

Etter at viruset ble isolert i 1962 og serologisk diagnostikk dermed ble tilgjengelig, erkjente man at viruset ikke bare var teratogent, men også ga kronisk infeksjon av fosteret og den nyfødte, som lenge etter fødselen kunne utgjøre en smittekilde for omgivelsene. Virusutskillelsen avtar vanligvis frem mot 1-3 års alder, men rubellavirus har vært isolert fra urinen til en 29 år gammel kvinne med kongenitt rubella i forløpet av en interkurrent infeksjon (2). Immunologiske aspekter er fremtredende: Barn med kongenitt infeksjon skiller ut virus tross i høyt nivå av sirkulerende antistoffer, og nedsatt respons mot difteri- og tetanustoxoid og poliovaksine indikerer en viss grad av B- og T-celle toleranse (3).

Til tross for store medisinske fremskritt som introduksjon av rubellavaksine, bedre laboratoriediagnostiske metoder samt økte muligheter for profylakse og behandling, er virusinfeksjoner fremdeles viktige årsaker til sykdom, skade og død hos gravide, foster og nyfødte. I tillegg til velkjente virus som varicella-zoster virus, herpes simplex virus (HSV) og cytomegalovirus (CMV), har vi de siste 15-20 år fått kunnskap om bl.a. HIV, hepatitt C og humant parvovirus B19, med egne krav til profylakse, behandling og oppfølging av både mor og barn. I kjølvannet av et bedret tilbud om forebygging og terapi skjerpes kravene til adekvat diagnostikk.

I vår del av verden har det epidemiologiske bildet endret seg. CMV er nå trolig den hyppigste virale årsak til medfødte defekter, med ca. fem MSIS-meldte tilfeller av kongenitt infeksjon årlig frem til 1994 da nominativ meldingsplikt opphørte. TORCH-begrepet fra 1971 betegnet opprinnelig toxoplasmose, rubella, CMV og HSV. Selv om akronymet nok har tjent til å fokusere på infeksjonsårsaker i utredningen av nyfødte med lite spesifikke symptomer, er det i dag sannsynligvis mer fruktbart å utrede enkeltårsaker spesifikt. En gjennomgang av alle laboratorieprøver til TORCH-utredning i Dublin fra 1991-1995 viste ni dokumenterte tilfeller av infeksjon blant 93.287 levende fødte, hvorav seks var mistenkt fra før (4). Fra et virologisk og epidemiologisk synspunkt kan det kanskje være like hensiktsmessig å snakke om utredning av CHE (CMV, HSV og enterovirus???) - og for disse er serologi forøvrig neppe lenger et diagnostisk førstevalg hos nyfødte uansett. I tillegg kommer HIV og hepatittvirus B og C.

Mer enn 60 år etter Greggs oppdagelse av rubellas teratogene effekt, er det første laboratoriebekreftede tilfelle av intrauterint smittet rubella siden 1990 nylig påvist i Norge (5), og MMR-vaksinasjonsdekningen er truet fra flere hold. Epidemiologiske endringer og identifikasjon av tidligere ukjente virus må altså ikke føre til senket diagnostisk beredskap for infeksjoner som nå er sjeldne.

Litteratur:

- 1) Gregg NMCA. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust 1941; 3: 35-46.
- 2) Menser MA et al. Rubella viruria in a 29-year-old woman with congenital rubella. Lancet 1971; 2: 797-8.
- 3) Fuccillo DA et al. Impaired cellular immunity to rubella virus in congenital rubella. Infect Immun 1974; 9: 81-4.

- 4) Cullen A et al. Current use of the TORCH screen in the diagnosis of congenital infection. *J Infect* 1998; 36: 185-8.
- 5) Løvoll Ø, Sandbu S. Tilfelle av medfødt rubella. *MSIS-rapport* 2002; 30: 41.

Immunsystemet hos gravide og foster/nyfødte *Einar Klæbo* *Kristoffersen*

Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus.

Immunapparatet er et dynamisk system også i ontogenetisk henseende. Det endrer seg med individets utvikling fra fosterstadiet til seniliet. Dette gjelder for både det medfødte og det adaptive del av immunsystemet.

Fosteret er i stand til å respondere på enkelte infeksjoner og vaksiner allerede i uke 29 (e.g. syfilis, toxoplasmose og bakteriofag $\phi\chi 174$), men har likevel et umodent immunsystem. Konsentrasjonen av alle opsoninene, komplementfaktorer, CRP, mannan-bindende lektin, fibronektin er rundt 50% av det voksne. Særlig kan C8 og C9 i den terminale lytiske aktiveringssvei for komplement sees lav noe som kanskje kan bidra til øket risiko for *E.coli* og gruppe B streptokokk type III infeksjoner. Desto mer prematurt det nyfødte barnet er desto lavere er konsentrasjonene.

Også den cellulære medfødte del av immunsystemet er umodent. NK cellene er relativt flere, men både den antistoff medierte og den direkte cytotoksiske aktiviteten er nedsatt. Dette settes bl.a. i sammenheng med øket alvorlighetsgrad av HSV infeksjon hos nyfødte. Også fagocytiske celler avviker hos foster/nyfødte. Nyfødte, og igjen særlig premature, har mindre evne til å mobilisere nøytrofile ved infeksjoner. Kjemotakse er nedsatt både for nøytrofile og makrofager. Fagocytose og celledrap er nedsatt hovedsaklig pga nedsatt mengde opsoniner. Dette kan bidra til øket risiko for pyogene bakterieinfeksjoner. Det spesifikke humorale delen av fosterets/nyfødtes immunsvaret er spesielt ettersom maternelt IgG overføres gjennom placenta. IgG nivået vil mot termin være noe høyere enn morens og vil representere hele mors repertoar av IgG type antistoff. Dette er selvsagt en fordel for barnet. Samtidig er der en del ulemper; antistoff mot endel mikroorganismer er hovedsaklig av IgM eller IgA klasse og overføres ikke. Det høye eksogene nivå av IgG kan også se ut til å hindre danning av eget IgG. Nivåene av IgM og IgA er lave hos fosteret men stiger jevnt. Det når likevel ikke adulte nivå før rundt henholdsvis 1 års og tenåralsalder. Fosteret er i stand til å gi et spesifikt antistoffsvar på mange proteiner, men en ser ikke klassebytte fra IgM og til IgG/ IgA. Responsen hos nyfødte på kapselkledte organismer som *H. influenza* og *Str. Pneumoniae* er dårlig inntil 1 års alder. Dette skyldes manglende/suboptimal hjelp fra T cellene. T celler hos foster/nyfødte har også betydelig nedsatt indirekte og direkte cytotoksiske funksjoner. Dette gjør at foster/nyfødte også er mottakelige for intracellulære patogener som virus, protozoa (toxoplasma), sopp og intracellulære bakterier som *Listeria monocytogenes*.

I motsetning til fosteret/nyfødte er gravide kvinner verken immunologisk umodne eller immundefekte. Derimot er det gravide immunsvaret annerledes enn det ikke-gravide. Aktiverte T hjelpe celler kan deles inn i (minst) to grupper etter hvilke cytokiner som produseres ved aktiveringen. T hjelper 1, Th1, cellene produserer interferon γ , interleukin-2, (IL-2), og tumornekrosefaktor- β , TNF- β , mens Th2 cellene produserer IL-4, 5, og 6, 10. Cytokinene produsert ved et Th1 dominert immunsvaret er sentrale for aktiveringen av makrofager og cytotoksiske cellemedierte reaksjoner som er viktige ved infeksjoner med intracellulære mikroorganismer. Cytokinene ved et Th2 dominert immunsvaret er viktigere for antistoff produksjon som igjen er viktig for bekjempelse av infeksjoner med ekstracellulære organismer. Th1 og Th2 cytokinene er gjensidig inhibitoriske på hverandre. For eksempel vil $\text{INF}\gamma$ inhibere IL-10 produksjonen og omvendt. Normalt er immunsvaret mot en gitt mikroorganisme være hovedsaklig av Th1 eller Th2 type avhengig av organismen. Ved

graviditet vil faktorer påvirke denne balansen og tippe den i favør av Th2. Om ikke dette skjer vil den føtoplacentale enhet bli skadet ved et celle-mediert angrep, og bli abortert. Ved infeksjoner vil den gravide kompensere med et relativt øket Th2 immunsvær. Men den nedsatte Th1 reaktiviteten vil likevel bidra til at gravide er mer utsatt for infeksjoner med intracellulære patogener. Gravide har øket risiko for å bli (re)smittet av f.eks. malaria og *Listeria monocytogenes*, får alvorligere sykdom ved f.eks. varicella pneumoni, samt reaktivering av f.eks. CMV og EBV.

I tillegg til avvikende T celle regulering er også NK cellenes funksjon hemmet. Særlig NK celler i uterus. Betydningen av dette er fremdeles uklart, men kan tenkes å øke mottakeligheten for virusinfeksjon. Komplement og andre humorale faktorer i det medfødte immunsystemet er svakt nedsatt, hovedsaklig grunnet hemodilusjon. Dette vil kunne nedsette effektiviteten av fagocytter selv om sistnevnte sees øket under graviditet.

Diagnostiske utfordringer ved mistanke om virusinfeksjon hos gravide *Torgrim Sørnes*

Kvinneklinikken, Akershus Universitetssykehus.

TORCH

Abstract til foredrag: Hva ønsker klinikerer å vite av mikrobiologen?

Ved intrauterin eller neonatal død sendes det prøver til mikrobiologisk undersøkelse fra mor, barn og morkake. Hva er det klinikerer egentlig ønsker å få vite?

- Foreligger det noen tegn til aktuell infeksjon hos moren?
- Foreligger det tegn på infeksjon av fosteret?
- Når har denne infeksjonen oppstått?
- Er det sannsynlig at denne infeksjonen forklarer det inntrufne?
- Er det noe annet patogen som vi burde undersøke på ved aktuelle problemstilling?
- I så fall, må prøvene tas på en spesiell måte, og i tilfelle hvilken?

Diagnostiske utfordringer ved mistanke om virusinfeksjoner hos nyfødte *Marite Rygg*

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, NTNU / Avdeling for barn og Ungdom, St. Olavs hospital, Universitetssykehuset i Trondheim

Det klassiske symptombildet på medfødte virusinfeksjoner hos nyfødte er:

- Vekstretardasjon
- Hepatosplenomegali
- Ikterus
- Petteccier
- Cerebral irritabilitet

I tillegg til dette klassiske bildet sees oftere langt mindre uttalte symptomer, evt ingen symptomer neonatalt. Det er velkjent at barn med neonatale symptomer på sin medfødte virusinfeksjon, f.eks. rubella eller CMV, løper stor risiko for å utvikle alvorlige nevrologiske sekveler i form av mikrocefali, mental retardasjon, epilepsi, døvhet og blindhet. Det er også kjent at også asymptomatiske kongenitte virusinfeksjoner kan gi risiko for nevrologisk langtidsskade, men her er det langt vanskeligere å angi etiologisk sammenheng og graden av risiko.

De diagnostiske utfordringene i nyfødtp perioden skyldes i hovedsak to årsaker:

1. Vage og uspesifikke symptomer og funn
2. Vanskelig avgrensning mellom maternell, intrauterin og neonatalt ervervet infeksjon

1. Vage og uspesifikke symptomer og funn

Nyfødte barn har få måter å uttrykke sykdom på. Samtidig har de ennå et svært umodent immunsystem. Symptomer på infeksjoner i denne alderen er derfor uspesifikke.

Virusinfeksjoner som kan gi betydelige symptomer hos voksne, kan gi svært beskjedne symptomer i nyfødtp perioden, og omvendt.

Mange tilstander kan gi samme sykdomsbilde og er hyppig forekommende i nyfødtp perioden.

Aktuelle differensialdiagnoser er:

- Maternelle årsaker til vekstretardasjon som placentasvikt, svangerskapsforgiftning, maternell hypertensjon eller annen kronisk sykdom, medikamentbruk eller rusmisbruk hos mor.
- Alloantistoffer/ maternelt overførte autoantistoffer (hemolytisk sykdom eller trombocytopeni).
- Genetisk sykdom, kromosomfeil eller annet syndrom hos barnet.
- Metabolsk sykdom hos barnet.
- Fødselsasfyksi.
- Alvorlig bakteriell sykdom / sepsis.

Disse tilstandene må utredes parallelt med utredningen av mulig medfødt infeksjon.

Bakterielle infeksjoner er vanlige og antibiotikabehandling må ofte startes parallelt med utredning av eventuell virusinfeksjon.

Normalverdier for en rekke blodprøver er annerledes enn hos større barn og voksne, og gir mindre hjelp i diagnostikken. Den nyfødtes evne til å reagere på bakterielle infeksjoner med et kraftig inflammatorisk respons svar med stigning i hvite og akutt fase reaktanter som CRP, er ofte redusert og benmargen blir fort "overveldet" slik at (forbruks-)cytopeni raskt utvikles.

Lave hvite, trombocytter og CRP kan derfor like gjerne være et tegn på alvorlig bakteriell som medfødt viral infeksjon.

Den nyfødtes lave vekt og dermed lave tilgjengelige blodvolum begrenser prøvetaking. En blodkultur hos en nyfødt, består oftest av 0.5-maksimalt 1 ml blod, og tas kun en gang. Dette gir oftere negative blodkulturer og gjør det vanskeligere å utelukke bakteriell sepsis. Likeledes er det ikke alltid lett å få en god urinprøve hos et sykt nyfødt barn.

2. Vanskelig tolkning av maternell, intrauterin og neonatalt ervervet infeksjon

Smitte kan forekomme prenatalt, perinatalt og postnatalt. Dette gjør tolkning av en del analyser vanskelig fordi smitte kan ha skjedd langt tilbake i tid, og fører til at mor også må utredes.

Det er den prenatal smitte som assosieres med størst morbiditet og størst risiko for nevrologisk langtidssekvele. Samtidig skjer det en overføring av maternelle antistoffer av IgG type under spesielt det siste trimester i svangerskapet. Man trenger derfor diagnostikk som kan skille mellom maternell immunitet, maternelt overførte antistoffer og fosterets egen immunrespons på et infektøst agens. I tillegg må man kunne skille mellom prenatal smitte med potensiale for alvorlige langtidskonsekvenser og postnatal smitte med få eller ingen konsekvenser for seinere helse.

Kliniske problemstillinger blir belyst med kasuistikker, et prematurt barn med CMV-infeksjon og et terminbarn med HSV-encephalitt.

Referanser:

1. Bale JF Jr. Congenital infections. *Neurol Clin.* 2002 Nov;20(4):1039-60, vii.
2. Bittencourt AL, Garcia AG. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002 Jul-Aug;21(4):353-99.
3. Mets MB. Eye manifestations of intrauterine infections. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001 Sep;14(3):521-31.
4. Leung AK, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc.* 2003 Mar;95(3):213-8.
5. Baker DA. Issues and management of herpes in pregnancy. *Int J Fertil Womens Med.* 2002 May-Jun;47(3):129-35.

Nytten av antistoff undersøkelser hos mor og barn *Anne Grete Skar*

Mikrobiologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus, Oslo.

Hvor nødvendig anser samfunnet at infeksjons-serologisk undersøkelse av gravide er? I Smittevernloven § 3-4 står det: Departementet kan gi forskrifter om plikt for gravide til å avgi blodprøve eller gjennomgå nødvendig undersøkelse som kan gjøres uten fare, når formålet med undersøkelsen er å fastslå om det er grunn til å sette i verk tiltak for å motvirke at en allmennfarlig smittsom sykdom blir overført til barna.

Bestemmelsen er en forskriftshjemmel for Sosial- og helsedepartementet til å fastsette plikt for gravide til å gjennomgå undersøkelser eller la seg teste. Det er foreløpig ikke gitt noen forskrift med hjemmel i bestemmelsen.

HIV-testing av gravide er følgelig ikke påbudt, men utgjør et anbefalt tilbud til alle gravide. Det samme gjelder for eksempel undersøkelse for røde hunder og toksoplasmoseantistoff, samt Hepatitt B-virus (1).

I Norge omfatter rutinemessig screening av gravide mhp. virus rubella virus immunstatus og frivillig anti-HIV test (1). Nesten alle lar seg teste for anti-HIV.(Ullevål, 2002, 99%). HBV undersøkelse gjøres oftest når mor og/eller far kommer fra Afrika eller Asia. Både HBV og HCV undersøkes oftest ved mistanke om rusmisbruk hos mor og/eller far.

I MSIS rapport 31, 2001(2) som omhandler Hepatitt B situasjonen i Norge står det under forebyggende tiltak, etter tiltak blant stoffmisbrukere: en annen viktig målgruppe for forebyggende tiltak er barn som fødes i Norge av mødre som er bærer av HBV. Tallmessig utgjør disse barna ingen stor gruppe, men konsekvensene av å bli bærer for det enkelte barn er stor. En forutsetning for at den nyfødte kan få neonatal profylakse er at mor blir identifisert som bærer. Gravide som kan være bærere av HBV må undersøkes for HbsAg – evt.anti-HBc ved svangerskapskontroll i primærhelsetjenesten. Slike tester bør tilbys den gravide dersom kvinnen selv, tidligere eller nåværende seksualpartner: er født eller oppvokst i mellom- eller høyendemisk område, er tidligere eller nåværende sprøytemisbruker, har fått blodoverføring i utlandet, har hatt seksuell kontakt med sprøytemisbruker eller biseksuell mann, har vært utsatt for yrkesmessig eksponering, har hatt hepatitt B.

Pga. smitteregimet rundt en fødsel, mulighet for krise-sectio og oppfølging av barnet, er det viktig å kjenne mors serologiske status mhp. HBV, HCV og HIV. Dersom dette alltid var kjent på forhånd, ville ressurskrevende tiltak kunne reserveres for nødvendige situasjoner, og mye stress i forbindelse med hasteprøver unngås.

Forslag: HIV-testingen videreføres som nå
Alle gravide testes mhp. HBV (For eks. anti-HBc), eventuelt testes bare gravide fra Afrika og Asia for HBV
Alle gravide med rusmisbruk eller partner med rusmisbruk testes for både HBV og HCV.

Rubella immunstatus us. bør opprettholdes for å følge immunstatusutviklingen hos gravide nå når vill-virus er nesten utryddet og vaksinasjonen skjer relativt tidlig i forhold til gjennomsnittsalderen hos gravide. Dessuten har ikke innvandrerkvinner samme grad av immunitet som norske kvinner. Seronegative følges opp med vaksinasjon postpartum. Når det gjelder humant parvovirus B 19 (HPV B19) er sykdomsbildet varierende og smitterisiko foreligger før typisk exanthem opptrer. Det finnes ingen vaksine. Å kjenne immunstatus for HPV B19 får derfor lite praktiske konsekvenser. Screening us. anbefales

ikke, men IgG og IgM undersøkelse må vurderes i hvert enkelt tilfelle med kjent smitte-eksponering eller smitte i nærmiljøet.

Virus innen herpes gruppen kan gi både pre-, peri- og postnatal smitte med påfølgende komplikasjoner. Genital herpesinfeksjon følges klinisk hos gravide og anbefaling om serologisk screening er ikke aktuelt. Mulighet for smitte med cytomegalovirus (CMV) er alltid tilstede og tidligere gjennomgått CMV infeksjon er ikke sikker garanti mot reinfeksjon med annen CMV stamme. Det vil derfor ikke få noen praktiske konsekvenser å kjenne den gravides CMV immunstatus. Gjennomgått varicella zoster virus (VZV) infeksjon gir derimot beskyttelse mot primærinfeksjon. Reaktivering, herpes zoster, gir ikke alvorlige komplikasjoner i forhold til graviditet og fødsel (3). Hurtigdiagnostikk av VZV-IgG er tilgjengelig og kan brukes i situasjoner med VZV eksponering nær termin. Hvis den gravides VZV immunstatus var kjent på forhånd, ville noen unødvendige stress-situasjoner for den gravide og helsepersonell kunne unngås. Og den gravide ville i noen tilfelle kunne unngå eksponering.

Uansett hvilket screeningprogram man legger opp til er det av stor verdi for senere infeksjonsdiagnostikk å ha tilgang på serumprøve fra tidlig graviditet, som 0-prøve ved utredning av akutt sykdom i graviditet eller utredning ved mistanke om pre-peri- eller postnatal smitte.

Forslag: Rubella immunstatus us. videreføres som nå
VZV immunstatus us. av 1.gangs gravide.
Første serumprøve som tas av gravide oppbevares i serumarkiv i minimum 2 år.

Ved diagnostikk av akutt virusinfeksjon i graviditeten, har serologi den samme plass som generelt ved utredning av infeksjoner. Mulighet for sammenligning med prøve tatt tidlig i graviditeten vil være av stor verdi. Som alltid er svake IgM reaksjoner vanskelig å vurdere og må følges opp med kontrollprøve og eventuelt med IgG-aviditetstest. Forbigående falske positive Toxoplasma gondii IgM reaksjoner er observert ved utredning av Toxoplasma gondii smitte i graviditet. (4). Det er mulig at dette fenomenet også kan forekomme når det gjelder IgM tester for enkelte virus.

Ved mistanke om pre- eller peri-natal smitte hos barnet, er serologiske tester av underordnet verdi i forhold til agenspåvisning (5). Men når det tas blodprøve av barnet, må det foreligge serumprøve også fra mor for å kunne vurdere resultatene og for å kunne prioritere riktig analyser i forhold til det oftest sparsomme materiale som foreligger fra barnet. I serumprøve fra barnet analyseres kun mhp. IgM. Manglende IgM respons utelukker ikke infeksjon. Fostervann er ikke egnet materiale for serologisk undersøkelse.

TORCH screening bør avskaffes og erstattes av målrettede undersøkelser. Dette var konklusjonen etter Ekspertkonferanse 8.11.1993, Statens Institutt for Folkehelse, om Laboratediagnostikk ved kongenitale og perinatale virusinfeksjoner (6). I 1989 nedsatte Public Health Laboratory Service (PHLS), UK en arbeidsgruppe med mandat å revurdere bruken av TORCH screening og utarbeide retningslinjer for de diagnostiske laboratoriene. Konklusjonen ble den samme: TORCH screening ble anbefalt avskaffet som begrep, og klinikerne skulle oppfordres til å sende prøvemateriale og rekvirere tester målrettet for det enkelte tilfellet. (Public Health Laboratory Service Working Party on congenital infections, 1993).

Referanser

1. Krogsrud B. § 3-4 Undersøkelse av gravide. Smittevernloven. Kommentartutgave. Juridisk Forlag 1995, 84-85.

2. Blystad H og Nilsen Ø. Hepatitt B-situasjonen i Norge. Forebyggende tiltak MSIS-rapport Epiuke 31 2001.
3. Heath RB and Kangro HO. Varicella in Prenancy. Zuckerman AJ, Banatvala JE and Pattison JR, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. John Wiley & Sons. Chichester 1990, 55-58.
4. Jenum PA et al. Incidence of Toxoplasma gondii Infection in 35940 Pregnant Women in Norway and Pregnancy Outcome for Infected Women. J Clin Microbiol 36 (1998) 2900-2906.
5. Best JM. Laboratory diagnosis of intrauterine and perinatal virus infections. Clinical and Diagnostic Virology 5 (1996) 121-129.
6. Rapport. Laboratoriediagnostikk ved kongenitale og perinatale virusinfeksjoner. Ekspertkonferanse 8.november 1993, Statens Institutt for Folkehelse. Avdeling for virologi.

Viruspåvisning, prøvematerialer og metoder *Gunnar Størvold* Mikrobiologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus

Påvisning av virus gir ofte sikrere diagnose enn bare serologi hos den gravide, og særlig hos foster/nyfødt barn. Spesielt ved infeksjon med CMV, HSV, VZV, HIV og enterovirus kan viruspåvisning være avgjørende.

Det er laboratoriets ansvar å informere om best mulig prøvemateriale, prøvetaking og forsendelse. God kontakt mellom det mikrobiologisk laboratoriet og kliniker er meget viktig. Diskusjon med kliniker om betydningen av analysesvar er ofte nødvendig.

Aktuelle prøvematerialer for påvisning av virus

++ = anbefalt

+ = kan forsøkes

Fra den gravide:	CMV	HSV	VZV	Rubella	ParvoB19	HBV/HCV	Entero	HIV
vesikkel/sår på hud/slimhinne		++	++				+ hals-prøve	
fæces							++	
serum/plasma/blod til PCR	+ (EDTA-blod)				+ (serum/EDTA-blod)	+ (serum/EDTA-plasma)		++ (EDTA-blod)
Fra foster:								
fostervann (> 20. uke)	++		++	+	++			
føtalt blod (til PCR)	+ (EDTA-blod)				+			
placentavev			+	+				
abort/autopsi-materiale	++	++	++	++	+		+	
Fra nyfødt:								
spinalvæske	+	++	+	+			++	
nasofarynks/saliva	++	++		++			++	
urin	++			+				
fæces							++	
vesikkel/sår		++	++					
konjunktiva		++						
Barnets blod til PCR	++ (EDTA-blod)				+ (serum/EDTA-blod)	+ (serum/EDTA-plasma)		++ (EDTA-blod)

Penselprøver (vesikkel/sår, slimhinnesekret) sendes i virustransportmedium.

Spinalvæske, biopsi, fostervann, urin, fæces sendes i steril beholder. Små biopsier bør sendes i virustransportmedium eller fysiologisk saltvann for å unngå inntørring.

Metoder for viruspåvisning

Laboratoriets valg av metoder for påvisning er avhengig av bl.a. prøvemateriale, hvilke virus som er mistenkt, og krav til kort analysetid. Ved videreforsendelse til annet laboratorium for bedre/supplerende undersøkelse må mulig redusert prøve kvalitet under forsendelse has in mente.

Dyrkning.

Er i prinsippet lite selektiv, dvs kan påvise et bredt utvalg ulike virus (i motsetning til en enkelt PCR). Dette forutsetter at virus kan replikere i de anvendte cellekulturer, noe som i praksis er begrensende. Ressurskrevende, og for visse virus tar det ofte lang tid før resultat foreligger. Sensitiviteten er variabel, mye avhengig av mengde infeksjøs virus i prøven og transportforholdene (lang tid og manglende kjøling virker negativt). Spesifisiteten er meget god

Elektronmikroskopi.

Er lite selektiv, analogt til dyrkning, men ressurskrevende,. I praksis bare brukbar for materiale med mye virus, som HSV og VZV i vesikkelvæske fra mor eller nyfødt.

Antigenpåvisning.

I praksis brukes vel bare immunfluorescens direkte på innsendt lufttørket såravskrap på objektglass ved HSV og VZV .

Påvisning av CMV pp65 antigenemi ved alvorlig CMV-infeksjon kan være et alternativ til PCR.

Nukleinsyre amplifikasjons-teknikker (NAT).

Omfatter PCR og andre metoder for mangfoldiggjøring av spesifikt DNA/RNA.

NAT favner i utgangspunktet ”smalt”: Påviser bare den DNA/RNA sekvens man leter etter. Er ikke avhengig av infeksjøs virus, og dermed velegnet for virus som vokser langsomt/ikke vokser i cellekultur.

Metodene er i prinsippet meget sensitive. Dette forutsetter bl.a. at nukleinsyrer beskyttes mot nedbrytning (rask transport, hemming av RNaser) og at man har kontroll for evt. inhibisjon (amplifikasjonskontroll). For mange typer prøvematerialer kreves ofte ressurskrevende nukleinsyreekstraksjon. Spesifisiteten er i prinsippet også meget god (forutsatt optimalisering, og god kontroll med evt. forurensning, bl.a. tilstrekkelig med negative kontroller).

Realtids-PCR gir raskere svar (innen få timer) enn ”konvensjonell” PCR, tillater større grad av automatisering, og gir mulighet for kvantitering. Kravet om god rensing/nukleinsyreekstraksjon er som regel større enn ved ”konvensjonell” PCR.

Etter hvert kommer flere kommersielle kits, noe som kan gi bedre standardisering, og gjøre det lettere å sammenlikne resultater laboratorier imellom.

Kvalitetskontroll for alle metoder er viktig: Inkludere egne kontroller, samt delta i eksterne ”ringtester” (testpaneler fra anerkjente industriuavhengige leverandører).

Fordele (+) og ulemper (-) ved ulike metoder

	Aktuelle virus	Transport (tid, kjøling, medium)	Krav til ressurser (utstyr/erfaring)	Analysetid	Sensitivitet	Spesifisitet	Mulighet for kvantitering
Dyrkning	HSV entero CMV (VZV, rubella)	-	---	HSV + entero ± CMV - VZV - (rubella -)	HSV ++ entero + CMV + VZV ± (rubella +)	++	0
Antigen-påvisning	HSV, VZV	++	+	++	HSV ± VZV ±	+	0
"gammeldags" PCR	alle (?)	±	-	+	++ til +++	++	±
Realtids-PCR	alle (?)	±	-	++	++ til +++	++	+

Kvantitering er i praksis bare mulig med realtids-PCR. Dette er (hittil) vist å være av mulig verdi ved CMV-infeksjon hos foster og nyfødte:

CMV i fostervann \geq uke 21 (minst 6 uker etter serokonversjon) korrelert til risiko for og grad av sykdom (1,2,3)

Hos nyfødte: I spinalvæske (4) og blod (5): Prediktiv faktor for utvikling av symptomer. I urin: Følge terapierespons (4).

Referanser:

1. Maine GT et al. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. Expert Rev Mol Diagn. 2001 May;1(1):19-29.
2. Lazzarotto T et al. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2000 Jul;137(1):90-5.
3. Lazzarotto T et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Intervirology. 1999;42(5-6):390-7.
4. Halwachs-Baumann G et al. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. J Clin Virol. 2002 Dec;25 Suppl 3:S81-7.
5. Revello MG et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. J Clin Virol. 1999 Sep;14(1):57-66.

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

Virusinfeksjoner i svangerskapet som kan overføres til barnet og få konsekvenser for helsetilstanden er forårsaket av cytomegalovirus (CMV), enterovirus, herpes simplex virus (HSV), hepatitt B virus (HBV), hepatitt C virus (HCV), HIV, parvovirus B19, rubellavirus og varicella-zoster virus (VZV).

De fleste gravide screenes for antistoffer mot HIV og rubella, og noen risikogrupper (etnisk bakgrunn, rusmisbruk etc.) blir i tillegg testet for HBV og HCV. Man har ikke funnet indikasjoner for rutinemessig screening for noen av de andre virusinfeksjonene, og testing for disse agens skjer først og fremst på klinisk mistanke eller på bakgrunn av epidemiologiske opplysninger.

Diagnostikken er først og fremst basert på serologisk testing av moren. I de fleste tilfellene er det aktuelt å teste parsera med 1 til 3 ukers mellomrom. Man bør være svært varsom med å basere konklusjonen på et positivt IgM-svar alene. Serologisk diagnostikk av herpesvirusinfeksjoner (CMV og HSV) kan være svært vanskelig å tolke, og ofte er det bedre å basere seg på agenspåvisning ved hjelp av amplifiserte nukleinsyretester (NAT) eller virus dyrkning. Sera fra tidligere svangerskap eller andre medisinske undersøkelser kan i enkelte tilfeller være av stor verdi. Positive tester for HIV, HBV og HCV må alltid ledsages av utvidet testing ("konfirmasjonstester" og evt. kvantitative DNA/RNA analyser) og et nytt serum for å utelukke forbyttning av prøver.

Positiv NAT-test i blod fra moren tyder på en aktuell viremi, og en kvantitativ analyse vil kunne si noe om smitterisikoen for fosteret. Andre aktuelle prøver for å påvise virale agens er urin (CMV), halsprøve (CMV, entero), fæcesprøve (entero) og fostervann (alle aktuelle agens), og evt. abortmateriale. Annen intrauterin prøvetaking kan også være aktuelt (for eksempel navlestrengsblod til påvisning av parvovirus B19), men dette er avhengig av den lokale kompetanse innen fosterdiagnostikk. Presis og rask diagnostikk av agens er viktig fordi det i økende grad kan få terapeutiske konsekvenser. Dette ivaretas best med NAT-teknikk, men virus dyrkning bør om mulig gjøres i tillegg for å kunne type og karakterisere viruset nærmere (resistens) hvis det skulle være aktuelt.

Graviditet, nyfødte og CMV *Andreas Radtke*

Avdeling for medisinsk mikrobiologi, St. Olavs Hospital, Trondheim.

Cytomegalovirus er et velkjent humant patogen fra herpesvirusgruppen. I forbindelse med graviditet vil en infeksjon få betydning hovedsakelig pga. virusets evne til å gi nevrologiske skader hos fosteret.

Utbredelse, smitte og smittekilder:

I industrialiserte land har ca. 50-70% av befolkningen i fertil alder blitt infisert med CMV. Utbredelsen av amming spiller inn her idet barna blir smittet via morsmelk. Også dårligere levekår og sviktende hygiene fører til tidlig smitte. I u-land har tilnærmet alle voksne antistoffer mot CMV.

CMV lager en latent infeksjon og kan være påvisbar i ulike kroppsvæsker i perioder også uten IgM stigning eller sykdomstegn. Smitte skjer via nær kontakt med kroppsvæsker som inneholder virus. Luftsmitte har marginal betydning.

CMV kan påvises i ulike kroppsvæsker som blod, urin, saliva, sæd, cervixsekret og morsmelk. Peri- eller postnatal infeksjon fører ofte til langvarig virusutskillelse. Disse barn epidemiologisk viktig som spredere. Menneske er den eneste verten for human CMV. Ulike dyrearter har sine "egne" CMV.

Infeksjonen hos ikke-gravide og gravide

Hos immunkompetente vil en primær infeksjon som regel forløpe subklinisk.

Inkubasjonstiden er angitt å være 4-8 uker. Et symptomatisk forløp vil vanligvis ha bildet av en mild mononukleose. Det gjelder både hos barn og voksne. Også friske gravide vil ha slike forløp ved primærinfeksjon. Klinikken er derfor en dårlig parameter for å finne nyinfiserte gravide. Sekundære (rekurrente) infeksjoner forekommer som reaktiveringer av latent virus eller reinfeksjon med andre stammer. Disse vil nesten alltid være asymptomatisk. Som kjent kan immunsvekkete ha mye mer alvorlige forløpsformer ved både primære og sekundære infeksjoner.

Primær-/sekundærinfeksjon

Epidemiologiske undersøkelser tyder på at 0,5-1% av alle gravide gjennomgår en primær infeksjon under graviditeten. I flere studier har man funnet CMV i cervixsekret i 10-30% av gravide i siste trimester. Risikoen for å skade fosteret er større ved en primær infeksjon. Man regner med en overføringsfrekvens fra mor til foster mellom 30-40% ved primære infeksjoner mot 0,2-2% ved sekundære infeksjoner. Sekundære infeksjoner er mye hyppigere og primære og sekundære infeksjoner er ansvarlig for ca. halvparten av fosterinfeksjoner hver. Begge varianter har potensiale til å utløse skader.

Infeksjon hos fosteret og det nyfødte

Nevrologiske skader hos barnet pga. encefalitt er en typisk og alvorlig følge av en CMV-infeksjon i svangerskapet. De fleste barn som utvikler skader er likevel asymptomatisk ved fødselen (ca.90%). Nevrologiske symptomer, nevrologiske forandringer eller CMV-DNA i spinalvæske ved fødselen innebærer en alvorligere prognose.

Nevral hørselskade er den vanligste skaden. Den kan være vanskelig å oppdage ved fødselen og kan utvikle seg gradvis i flere år. Synsskade og skjeling kan skyldes en chorioretinitt eller skade på synsnerven og/eller bakenforliggende nevrologiske strukturer. Først når barnet

utvikler seg normalt til ca. 10-års alderen kan man være sikker på at det ikke har oppstått skade.

Primærinfeksjon av nyfødte under fødselen, ved amming eller annen nær kontakt ser ikke ut til å være assosiert med nevrologiske skader.

Diagnostikk

mor:

Serologisk diagnostikk av CMV-IgM og IgG hos moren vil være verdifull særlig hvis det er tatt oppfølgingsprøver etter min. 10-14 dager. En akutt primærinfeksjon burde konfirmeres med påvisning av en viremi for eksempel ved PCR. Sekundære infeksjoner er vanskelig å påvise.

foster:

PCR og ev. virusdyrkning av amnionvæske, ev. supplert med PCR i EDTA-blod fra foster.

Kompletter med undersøkelser av mor, s.o.

nyfødt barn:

PCR og ev. virusdyrkning av urin, alternativt saliva eller EDTA-blod. PCR i spinalvæske er aktuell ved symptomer ved fødsel. IgM påvisning i navlestrengsblod er en spesifikk men lite sensitiv metode og må være en supplerende test. Prøver bør taes før barnet blir 2 uker gammel. Senere blir det vanskelig å skille fra postnatal smitte.

Kvantitative analyser i blod for eksempel med PCR kan ha prognostisk verdi idet barn med høye virustall ser ut til å ha et alvorligere forløp.

Terapi

Ganciclovir og monoklonale anti-CMV antistoffer er mulige terapiprinsipper her. Begge er under utprøving hos congenital CMV smittede barn. En artikkel publisert i juli 03 av en amerikansk gruppe (Kimberlin et al.; J Pediatr, 143: 16-25) beskriver bedret hørsel i Ganciclovir gruppen i forhold til kontrollgruppen. Hvis disse funn bekreftes kan screening av nyfødte med f.eks. CMV-DNA i urin bli aktuell.

Rubellavirus, Parvovirus B19 og enterovirus *Anne-Lise Bruu* *Mikrobiologisk laboratorium, Sykehuset i Vestfold HF.*

Rubella er nærmest helt utryddet i Norge pga gjennomført vaksiansjonsprogram, men forekommer fortsatt endemisk i enkelte land. Inkubasjonstiden varierer mellom 10 og 21 dager, og smitten skjer ved dråpeinfeksjon. Virus utskilles fra luftveiene i 1 uke før og 1 uke etter debut av utslettet.

Viktigste symptomer ved rubella er feber, lette symptomer fra øvre luftveier, utslett, hovne lymfeknuter, spesielt bak i nakken, samt artritt hos voksne. Utslettet er finprikket, svakt rosa til rødt, flyktig og kan derfor være vanskelig å oppdage. Asymptomatiske infeksjoner regnes for hyppige. Ved infeksjon i svangerskapet er sjansene for fosterskade større jo tidligere i graviditeten smitten skjer. Risiko for misdannelser ved infeksjon i første trimester er gjennomsnittelig 30% (i 1. måned 50-70%, 2. måned 20-30%, 3. måned 10-15%), fra 13.-20. uke 1-10%. Etter 16.-20. uke er det meget liten risiko for fosterskade. Man anbefaler derfor svangerskapsavbrytelse inntil 12 uke, ev. også i 14-16. uke. Vanligste misdannelser, symptomer og funn hos barnet er nedsatt hørsel eller døvhets, katarakt som fører til nedsatt syn eller blindhet, hjertefeil (hyppigste dødsårsak), hjerneskade og mental retardasjon, mikrocefali, lav fødselsvekt, langsom vekst og vektøkning, trombocytopeni og hepatosplenomegali.

Det er beskrevet at reinfeksjoner kan forekomme ved rubella, og enkelte publikasjoner hevder at reinfeksjoner også kan gi fosterskade, men det er noe uklart om slike tilfeller er godt nok dokumentert.

Prøvetaking og diagnostikk:

- Serumprøve fra mor for rubella-IgM/IgG. IgM-antistoffer kan påvises allerede få dager etter sykdomsdebut og i ca. 12 uker, ev. også i lengre tid. Det er viktig å være klar over at aktuell infeksjon med parvovirus B19 kan gi positiv rubella-IgM i enkelte ELISA-tester (spesielt indirekte ELISA). Det anbefales å utføre IgG aviditetsundersøkelse ved positiv rubella-IgM, eventuelt kan prøven undersøkes med en alternativ metode. Analyse av ny prøve anbefales også.
- Fra den nyfødte undersøkes navlestrengsblod eller serum for IgM, og ev. prøve etter 12 måneder alder for IgG.

Prenatal diagnostikk: Fetal blodprøve for påvisning av rubella IgM fra og med 20. uke.

Profylakse: Spesifikt immunglobulin, som tidligere ble gitt til gravide med påvist infeksjon i 1. trimester, er nå avregistrert på grunn av manglende dokumentert effekt. Barn med kongenital rubella kan skille ut virus i flere måneder eller over 1 år. Slike barn kan representere smitte til nærmiljøet eller til gravide pleiere.

MMR-vaksine blir gitt som 2 doser, ved 15-18 måneders alder og ved 12 års alder. 91-97% av alle voksne kvinner i Norge har antistoffer som følge av gjennomgått infeksjon eller vaksinasjon.

Humant parvovirus B19 er årsak til erythema infectiosum eller den femte barnesykdom. Inkubasjonstiden er 17-18 dager, og smitten skjer sannsynligvis ved dråpeinfeksjon. Etter et forstadium med lette, influensalignende symptomer ca. 1 uke etter smitte, hvor det også er en kortvarig viremisk fase, får pasienten utslett ca. 1 uke senere. Utslettet er initialt finprikket, rubellalignende, men blir ofte senere til større flekker som har tendens til å konfluere. 80% av alle voksne og spesielt kvinner får også leddaffeksjon. Parvovirus B19 skader erytropoetiske celler i benmargen. Dette resulterer i et lett fall i hemoglobinverdien som vanligvis ikke har noen praktisk betydning, men hos fosteret kan dette føre til alvorlig anemi, særlig hvis infeksjonen finner sted før produksjonen av røde blodlegemer kan foregå i benmargen. Følgen

av dette er hjertesvikt som igjen fører til hydrops fetalis, med væskeansamling i hud, slimhinner og alle hulrom. Imidlertid er det beskrevet at denne tilstanden i mange tilfeller er reversibel og kan ha forsvunnet ved fødselen. Utvikling av hjertefeil er også satt i forbindelse med parvovirus B19 infeksjon i svangerskapet, men andre misdannelser hos nyfødte er ikke beskrevet. Ved infeksjoner i svangerskapet kan spontanabort, spesielt i 2. trimester, forekomme. Intrauterin fosterdød er beskrevet i 1-9% av alle tilfeller av infeksjon i graviditeten. Imidlertid forløper de fleste svangerskap normalt, og det er ikke grunnlag for avbrytelse.

Prøvetaking og diagnostikk:

- Virologisk diagnostikk: Spesifikt IgM/IgG i serum hos den gravide, IgM hos den nyfødte. Det anbefales ny prøve fra barnet ved 6-12 måneders alder for ev. å påvise persisterende IgG antistoffer. Ved mistanke om eller påvist hydrops fetalis utføres B19 PCR på fostervannsprøve. Denne analysen kan også utføres på abortmateriale og placentavev.
- Hydrops fetalis kan oppdages ved ultralydundersøkelse, ofte er det også forhøyet verdi for alfa-feto-protein i serum hos den gravide.

Spesifikk behandling eller vaksine finnes ikke. Ved påvist hydrops fetalis anbefales intrauterin blodtransfusjon, som i mange tilfeller kan redde barnet.

40-60% av voksne har IgG-antistoffer som følge av gjennomgått infeksjon, men det anbefales å teste gravide ansatt i helsevesen, skoler eller barnehager under pågående utbrudd.

Seronegative gravide bør sykmeldes så lenge utbruddet pågår.

Enterovirus er en stor virusfamilie som omfatter Coxsackie A/B-, echo- og poliovirus, samt enterovirus 68-71. Infeksjoner opptrer som regel sensommer og høst og kan gi en rekke kliniske manifestasjoner fra serøs meningitt, myokarditt og pleurodyni til såkalt sommerinfluensa med feber, lette luftveissymptomer og utslett. Inkubasjonstiden er gjennomsnittelig 7 dager. Det er svært hyppige infeksjoner som forekommer overalt i verden, og de fleste voksne har gjennomgått infeksjoner med ulike typer enterovirus. Gravide har ofte asymptomatisk eller ukarakteristisk infeksjon, f.eks. feber og magesmerter.

Transplacentær overføring er beskrevet og kan i meget sjeldne tilfeller føre til misdannelser, men i de fleste tilfellene blir barnet smittet like etter fødselen, som regel av moren. Mest alvorlige forløp er observert ved Coxsackie B virus infeksjoner, echo 11, enkelte andre typer echovirus (6,7,9,21, 22 og 31), samt ved enterovirus 71, som kan gi kongenital infeksjon og føre til en rekke misdannelser. Ved Coxsackie B-infeksjon er mortaliteten anslått til 30-50%. Forløpet kan være difasisk med en ofte mild første fase. Intrauterin fosterdød er også beskrevet. Den nyfødte kan ha følgende symptomer (hyppighet angitt i %):

- feber (93%)
- irritabilitet (66%)
- letargi (55%)
- meningoencefalitt, kramper
- anoreksi
- myokarditt
- pustebesvær
- utslett (38%)
- diare
- hypoperfusjon (48%)
- blødningstendens, purpura
- DIC-syndrom (hyppigste dødsårsak)

Premature barn kan få alvorlig infeksjon med gulsott, som fører til leversvikt og har høy mortalitet

Prøvetaking og diagnostikk. Feces/rektalpensel, halsprøve, spinalvæske, plasma og ev. autopsimateriale til dyrking eller PCR. Antistoffanalyser er av meget liten verdi ved enterovirusinfeksjoner og bør kun betraktes som et supplement. Det finnes ingen spesifikk behandling. Barnet må straks isoleres fra andre nyfødte, fordi smitte til andre, spesielt premature barn har ført til alvorlige utbrudd på nyfødte- og prematuravdelinger.

REFERANSER

1. Valeur-Jensen AK et al. Risk Factors for Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *JAMA* 1999; 281: 1099-1105.
2. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of Confirmed Maternal Rubella at Successive Stages of Pregnancy. *Lancet* 1982:781-4.
3. Enders G, Knotek F. Rubella IgG Total Antibody Avidity and IgG Subclass-specific Antibody Avidity Assay and their Role in the Differentiation between Primary Rubella and Rubella Reinfection. *Infection* 1989; 17: 218-26.
4. Magnus L, Sterner G, Enocksson E. Infections with Echoviruses and Coxsackieviruses in Late Pregnancy. *Scand J Infect Dis, Suppl.* 1990; 71: 53-57.
5. Haaheim LR, Pattison JR, Whitley RJ. *A Practical Guide to Clinical Virology*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002.

Herpes simplex infeksjoner hos gravide og nyfødte *Gro Njølstad* *Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus*

50- 80% av befolkningen gjennomgår primærinfeksjon med herpes simplex virus type 1 (HSV- 1) som barn.

I aldersgruppen 20- 40 år vil 20- 40% av befolkningen ha gjennomgått primærinfeksjon med herpes simplex virus type 2 (HSV-2). Seroprevalens i USA er ca 22% blant voksne noe som representerer en 35% økning i løpet av de siste 10 år. Ved poliklinikk for seksuelt overførbare sykdommer i Bergen er det funnet en HSV- 2 seroprevalens på 17%, lavere hos blodgivere og gravide (5), mens Anne Eskild og medarbeidere fant at 27% av gravide kvinner i Norge har antistoffer mot HSV-2 (6). 2% av mottakelige gravide serokonverterer (HSV-1 eller HSV-2) i løpet av svangerskapet, og 64 % av tilfeller av serokonversjon er subklinisk.

HSV-2 har vært den vanligste årsak til herpes genitalis, men genital infeksjon med HSV- 1 sees i økende grad.

Det er ca. 90% relativ risiko for residiv etter primærinfeksjon med HSV-2 og 25-50% risiko for residiv etter primærinfeksjon med HSV-1. Herpesresidiv er vanligere hos gravide.

Herpesinfeksjon hos nyfødte skyldes i 60-70% av tilfellene HSV- 2 (7). I Norge antas ca. 2 barn å rammes av alvorlig neonatal herpes pr. år dvs. en insidens på ca. 1 pr. 30.000 (2).

Genital herpes hos gravide

Symptomatologi ved primær genital HSV i graviditet er som for ikke- gravide, varighet vanligvis 2- 4 uker. Cervix er affisert hos opptil 90% av tilfellene ved primær herpes infeksjon (2).

Residivene er hyppigere i tredje enn i andre trimester av svangerskapet, varer kortere (gjennomsnittlig syv dager) enn ved primærinfeksjon, og cervix er sjelden affisert (kortvarig virusutskillelse i 5-10% av tilfellene)(2).

Primær herpesinfeksjon representerer størst smitterisiko og utgjør den største faren for fosteret , 30-50% av nyfødte vil bli smittet hvis mor har sitt første utbrudd nær termin. HSV seronegative kvinner har høyest risiko for overføring av infeksjon til barnet (12). Ved residiverende herpesinfeksjon passerer antistoffer fra mor til fosteret over placentabarrieren og vil delvis beskytte fosteret mot infeksjon. Ved pågående residiv ved termin smittes 1 - 3%, flere dersom primærinfeksjon har skjedd siste halvår før partus.

Asymtomatisk infeksjon er vanlig. Opptil 2/3 av primær genital herpes forløper asymtomatisk, og over 50% av mødre som får barn med neonatal herpes har hatt asymptomatisk infeksjon i det aktuelle svangerskapet.

Herpes simplex infeksjon hos foster/ nyfødt

Primær genital herpes i tidlig graviditet som abortårsak er usikker.

Av nyfødte med HSV infeksjon vil ca. 85% smittes perinatalt, 10% postnatalt og 5 % in utero.

Primær genital herpes i tredje trimester kan føre til for tidlig fødsel og redusert fostertilvekst.

Herpesresidiv fører ikke til prematur fødsel eller intrauterin vekstretardasjon.

Neonatal sykdom manifesteres som:

- | | |
|--|--------------------|
| 1) Lokalisert sykdom hud, øyne og munn | – ingen mortalitet |
| 2) Sykdom i CNS med eller uten lokalisert sykdom | - mortalitet 15% |

3) Disseminert sykdom

- mortalitet 57% (9)

1/3 av alle nyfødte med HSV infeksjon har CNS – affeksjon, . Minst 1/3 har ikke utslett. Nyfødte blir vanligvis syke i løpet av første 4 leveuker , 2/3 av disse i første leveuke og så mange som

25-30% første levedag. De første symptomene er vanligvis uspesifikke.

Grad av encephalitt avgjør langtidsprognose for barnet. Prognosen for barn med HSV-1 CNS-sykdom

har vist seg å være bedre enn HSV-2 encephalitt.

Neonatal HSV infeksjon kan reduseres ved å begrense bruk av invasive overvåkningsprosedyrer (f. eks. skalpelektrode) blant kvinner som skiller ut HSV på fødselstidspunkt.

Diagnostikk

Genital herpes:

Primærutbrudd: Prøve bør tas så tidlig som mulig ved utbrudd,- ved førstegangsutbrudd innen dag 5-6 .

Antigenpåvisning av HSV i utstryk med immunfluorescens er en rask metode, men optimal prøvetaking er viktig. Likevel er antigenpåvisning mindre sensitivt enn virusdyrking.

Dyrking har 100% spesifisitet, men lavere sensitivitet enn PCR, sensitivitet på 75% ved primær genital herpesinfeksjon og 60% ved residiv har blitt rapportert (3).

PCR- metodikk for påvisning av HSV DNA har tilnærmet 100% spesifisitet og høyere sensitivitet enn dyrking (4)..

PCR bør utføres hvis prøve tas i et sent stadium (inntørket vesikkel / sår, kruste).

Residiv: Prøve bør tas innen dag 2-3. Overvåkning i svangerskapet av residiverende HSV infeksjon med virusdyrking anbefales ikke.

Antistoffpåvisning er ved primærinfeksjon kun av verdi for å påvise serokonversjon ved diagnostisk tvil.

Serologi er ikke til nytte for diagnostikk av pågående herpesresidiv.

Serologisk undersøkelse er imidlertid tilstrekkelig hvis kun informasjon om immunstatus ønskes,

og typespesifikk serologi kan da være nyttig.

Nyfødt:

Dyrking, antigenundersøkelse evt. PCR utføres i vesikkelvæske, øyesekret og nasopharynxsekret.

PCR utføres på spinalvæske, evt. plasma.

Dyrking og antigenpåvisning i spinalvæske har for dårlig sensitivitet sammenlignet med PCR og anbefales ikke, men kan utføres som supplement hvis rikelig prøvemateriale.

Serologi er sjelden til nytte ved utredning av nyfødte og bør kun være et supplement til andre undersøkelser.

.

Konklusjon

- Ved mistanke om genital herpes (primær eller residiverende) hos gravide skal det tas prøve til dyrking eller antigenpåvisning tidligst mulig i forløpet.
Dersom prøven tas sent (inntørket vesikkel/sår, kruste) bør PCR utføres.
- Antistoffundersøkelse er bare av verdi som supplement ved primærinfeksjon (påvisning av serokonversjon), eller ved utredning av immunstatus hvor typespesifikk serologi kan være til nytte.
- Prøver fra nyfødte barn undersøkes med dyrking/ antigenpåvisning fra vesikkelvæske eller sekreter.
PCR bør utføres som øyeblikkelig hjelp på spinalvæske.

Serologisk undersøkelse er sjelden til nytte og bør kun være et supplement til andre undersøkelser.

Litteratur

1. Brown ZA, Selke S, Zeh J et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337: 509
2. Haram K, Markestad T, Haukenes G. Herpes genitalis i svangerskapet . Tid for nye tilrådinger? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 225-7.
3. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral isolation procedures. *N Engl J Med*. 1992;326: 1533- 1539.
4. Ashley RL. Genital herpes. Type-specific antibodies for diagnosis and management. *Dermatol Clin*. 1998;16(4):789-793.
5. Nilsen A. Systemisk antiviral behandling ved herpes genitalis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;122:2805-6
6. Eskild A, Jeansson S, Jennum PA. Herpes simplex-virus type 2-antistoffer hos gravide i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2323-6.
7. Riley LE, UpToDate 27.03.2003-09-02
8. Watts DH, Brown ZE, Money D et al. A double- blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:836.
9. Whitley RJ, Arvin A, Prober C et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1991; 324: 450.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin* . 1999; Washington DC.
11. Kimberlin, DW. Herpes simplex virus infections in the neonatal period. *Infect Med* 2002; 19(10): 462-474
12. Brown ZA, Wald A, Ashley Morrow R et al. Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus From Mother to Infant. *JAMA* 2003; 289 (2): 203-209.
13. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002;7: 283-291.

VZV infeksjoner hos gravide og nyfødte *Gro Njølstad* *Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus*

I vår del av verden er ca. 5% av kvinner i fertil alder (15-40 år) mottakelige for varicella (1), mens tilsvarende tall for kvinner fra tropiske/ subtropiske strøk er 15-19% (2).

Varicellae i svangerskapet er relativt sjelden; ca.1-5 per 10.000 graviditeter (3).

Varicellae er ikke meldingspliktig til MSIS. Det finnes derfor ikke tall på total årlig forekomst i Norge. I USA har man estimert årlig antall varicellaetillfeller til ca. 3,5 millioner (4).

Dersom insidensen er den samme i Norge, ville det tilsvare ca. 40.000 nye tilfeller i året (5).

Forekomsten i Norge er ganske konstant og lite sesongavhengig. Man ser imidlertid en opphopning sen vinter og tidlig vår. Det har ikke vært meldt epidemier (5).

Herpes zoster kan opptre i alle aldersgrupper, men først og fremst hos eldre personer (mer enn halvparten av utbruddene kommer i aldersgruppen > 50 år) (6) og hos personer med redusert infeksjonsforsvar.

Zoster rammer 0,3-0,5% av befolkningen årlig. Herpes zoster i svangerskapet forekommer noe sjeldnere enn varicellae; ca 1 per 10.000 graviditeter.

Sykdomsforløp hos gravide og behandling av alvorlig varicellae

Inkubasjonstid er 10-21 dager, vanligvis 14 –16 dager. Ved perinatal smitte synes inkubasjonstiden å være påfallende konstant omkring 10 dager (2). Komplikasjoner er forholdsvis sjeldne, men varicellapneumoni sees hos opptil 20% av voksne med vannkopper (7). Retrospektive studier tyder på at varicellapneumoni ikke opptrer oftere, men kan være mer alvorlig hos gravide sammenlignet med ikke-gravide . Eventuelle lungesyntomer oppstår 2.-6.dag etter utslettet (8). Mortaliteten hos ubehandlede gravide med pneumoni er > 40% (9) slik at behandling med acyclovir samt støtteterapi bør innsettes raskt. Behandling med acyclovir synes å være trygt i svangerskapet uten skadelig effekt på fosteret (10).
Bruk av acyclovir ved ukomplisert varicellae i svangerskapet er ikke undersøkt.

Infeksjon in utero

Nøyaktig mekanisme er ukjent. Det er imidlertid alminnelig antatt at maternell viremi forutgår infeksjon av placenta og påfølgende føtal infeksjon. VZV DNA kan påvises i flere organ. Sete for VZV replikasjon i fosteret er uklart. Nyere studier tyder på at det ikke er nevneverdig økt risiko for abort og prematur fødsel ved infeksjon i svangerskapet.

Tre ulike tilstander er registrert etter varicellaeinfeksjon in utero: Kongenitt varicellasyndrom (varicella embryopati), neonatal varicellae og infantil zoster. Risiko for kongenitt varicella-syndrom er liten (0,4 – 2%), og risikoen synes å være lavest i 1. trimester og høyest mellom 13 og 20 ukers svangerskap (11, 12, 13).

Peri- og neonatal varicellae

Tidspunktet for sykdomsdebut hos mor i forhold til forløsningen er viktig for sykdomsforløpet hos den nyfødte.

- a) Utbrudd hos mor siste 2 uker, men mer enn 5 dager før forløsning:
Barnet kan være født med vesikler eller utvikle vannkopper innen 4 døgn postnatalt.
Lavrisikoperiode. God prognose.
- b) Utbrudd hos mor fra siste 5 dager før forløsning og innen første 2 døgn etter fødsel med symptomdebut hos barnet 5.-10.dag :

Høyriskoperiode. Forløpet ofte alvorlig med letalitet opp til 30% (6). Barnet har viremi, men ikke antistoffer mot VZV. I det kritiske tidsrommet bør man unngå å innlede fødselen.

- c) Utbrudd hos mor > 2 dager etter fødsel/ nyfødte som utsettes for varicellae > 2 døgn etter fødsel:
Barnet har sannsynligvis ikke større risiko for utvikling av komplikasjoner enn eldre barn.

Herpes zoster hos mor

Ingen tiltak (bortsett fra isolasjonsrutiner).

Diagnostikk

- Dyrking tar lang tid og har dårlig sensitivitet.
- Utredning av immunstatus: IgG- undersøkelse med ELISA, eventuelt hurtigtest (agglutinasjonstest).
- Varicellae hos mor: IgG-/IgM-antistoffundersøkelse, eventuelt PCR i vesikkelvæske eller antigenpåvisning i celleavskrap.
- Varicellae hos nyfødt: PCR i vesikkelvæske.
- Zoster: Påvisning av IgM eller IgG- stigning i parseira. IgM kan påvises i 20-70%.

Litteratur

1. Gershon AA, Raker R, Steinberg S et al. Antibody to varicella-zoster virus in parturient women and their offspring during the first year of life. *Pediatrics* 1976; 58: 692.
2. Myrmel H, Haram K, Alsaker T. Varicella-zoster virus infeksjoner hos gravide og nyfødte. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 247-8.
3. Stagno S., Whitley RJ. Herpes simplex virus and varicella- zoster virus infections. *N Engl J Med* 1985; 313: 1327
4. Jackson MA, Burry VF, Olson LC. Complications of varicella requiring hospitalisation in previous healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 441-5.
5. Ramm-Petersen A, Wathne K-O. Varicella hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 956-9.
6. Warren DC, Lori L. In utero varicella-zoster infections. *South Med J* 1998; 11: 1064-6.
7. Smego RA, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumoniae during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1112.
8. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis* 2002; 185:422.
9. Haake DA, Zakowski PC, Haake DL et al. Early treatment for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: Retrospective controlled study and review. *Rev. Infect Dis* 1990; 12: 788.
10. Pregnancy outcomes following systemic acyclovir exposure—Juni 1, 1984- June 30, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993; 42: 806-809. Abstract.
11. Enders G, Miller E, Cradock- Watson J et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy. *Lancet* 1994;343: 1548.
12. Pastuszak AL, Levy M, Schick et al. Outcome after metrnal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901.
13. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort Of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 260.

HIV, HCV og HBV *Helvi Holm Samdal*

Avdeling for infeksjoner som smitter via luftveiene, Divisjon for smittevern, Nasjonalt folkehelseinstitutt

HIV, HCV og HBV forårsaker infeksjonssykdommer som utgjør store globale helseproblemer. De kan alle overføres vertikalt. Muligheter for å forhindre vertikal overføring av virus er ulike for disse infeksjonene, avhengig av kunnskap om agens, infeksjonens utvikling i graviditeten og tilgang til behandling og vaksine.

HIV

WHO anslår at det hittil er født rundt 10 millioner barn med HIV-infeksjon. Antallet vertikalt overførte HIV-infeksjoner har falt dramatisk i industrialiserte land siden 1994, da antiviral behandling under og etter graviditeten ble tatt i bruk (1). Andre tiltak som reduserer smittefaren er planlagt keisersnitt og at barnet ikke ammes (2).

Det foreligger ikke sikre holdepunkter for at HIV-infeksjonen kompliserer svangerskapet eller at svangerskap fører til progresjon av HIV-infeksjonen. Medikamentell behandling av den gravide kan derfor følge samme retningslinjer som for ikke-gravide, men hensynet til fosteret må vurderes fortløpende (1). Oppfølging og behandling av HIV-infeksjon i graviditeten sikter mot å forhindre at viruset overføres til barnet.

Alle gravide i Norge tilbys HIV-test i begynnelsen av graviditeten. Gravide i risikogrupper bør følges opp med ny testing mot slutten av graviditeten.

Det anbefales at behandling av den gravide innledes før 28. svangerskapsuke (2).

Behandlingen styres etter kvantitering av virusmengde og immunologiske parametre. Det anbefales elektivt keisersnitt så nær 38. svangerskapsuke som mulig (3). I Norge frarådes amming. Barn født av HIV positive mødre skal behandles med zidovudin i 6 uker etter fødsel, ved zidovudinresistens vurderes kombinasjonsbehandling også til barnet (2). Barna skal følges opp med testing for HIV-provirus-DNA (PCR) eller RT PCR og HIV-antistoff ved fødsel og etter 6 uker. Navlesnorblod er uegnet for å avklare smitte, da det vanskelig å unngå kontaminasjon med morens blod. Dersom HIV-provirus –DNA ikke kan påvises ved verken ved fødsel eller etter 6 uker er det lite sannsynlig at barnet er smittet. Barnet følges med HIV-antistoff og HIV-PCR undersøkelse hver 3. måned. Nødvendigheten av å teste for antistoff så vidt hyppig kan diskuteres, da maternelt overførte antistoffer vil påvirke resultatene inn i det andre leveåret. Tap av maternelle antistoffer og eventuell utvikling av egne antistoffer kan eventuelt illustreres med sammenliknende western blot undersøkelser av oppfølgingsprøvene, men dette er ressurskrevende og ikke vanlig rutine. Ved 18 måneders alder er maternelle antistoffer forsvunnet og endelig HIV status kan da avgjøres (3).

HCV

Nest etter HIV har hepatitt C-viruset vist seg å forårsake den største epidemien av viral etiologi som er oppdaget de siste tyve år. I industrialiserte land skjer nå majoriteten av nysmitte over barnealder ved stoffmisbruk. Barn med HCV-infeksjon er oftest smittet vertikalt.

Det er fortsatt flere spørsmål vedrørende risikofaktorer ved HCV-infeksjon i graviditeten. Dette gjelder blant annet tidspunkt for smitte, om høy virusmengde medfører større risiko for overføring enn lav mengde, og om effekt av obstetriske forholdsregler.

Påvisning av HCV-RNA i mors blod er en sikker risikofaktor. Koinfeksjon med HIV anses også av mange som sikker risikofaktor, flere studier rapporterer økt vertikal overføring av HCV hos når den gravide også er HIV-infisert. Årsaken antas å være at HIV-infeksjonen fører til økt immunsuppresjon som resulterer i høytitret hepatitt C-viremi (4). Imidlertid foreligger

det også studier som ikke har kunnet konkludere med at koinfeksjon med HIV øker vertikal overføring av HCV (5,6).

Gravide HCV-infiserte/HIV-negative har ikke økt risiko for obstetriske komplikasjoner (4,7). Det er imidlertid påvist at graviditet kan forverre HCV-relaterte leverskader (8). Det er foreslått at gravide i risikogrupper skal tilbys HCV-testing (9). Kjent anti-HCV-positiv gravid skal testes for virus med PCR. PCR-test bør gjøres ved to ulike tidspunkt, den siste så nær termin som mulig (9). For tiden er det ikke indikasjoner for å anbefale keisersnitt eller å avstå fra å amme. Det er ikke holdepunkter for at anti-HCV-positiv gravide med negativt resultat av PCR-tester smitter sine barn. Hvis begge maternelle HCV-PCR-tester er negative, er det derfor foreslått at barnet ikke behøver oppfølging (9).

Det er foreslått flere alternativer for oppfølging av barn av HCV-PCR-positiv mødre (9,10): Testing for HCV-antistoffer og HCV-RNA ved fødsel, 3, 12 og ev. 18 måneders alder, alternativt testing for antistoffer ved 12 måneders alder, eller HCV-RNA-test ved 3 og 12 måneders alder samt anti-HCV ved 12 måneders alder. Hvilken rutine som velges må blant annet vurderes i forhold til hvor tett oppfølging som anses nødvendig i de enkelte tilfeller. Ved bortfall av antistoffer og to negative HCV-PCR-undersøkelser er videre oppfølging unødvendig.

Hvis barnet blir påvist å være HCV-PCR-positivt, skal det følges opp med årlig kontroll av PCR og ALAT. Ved persisterende forhøyet ALAT og positiv PCR-test anbefales leverbiopsi (9).

HBV

Det antas at mer enn 350 millioner mennesker i verden er kroniske bærere av hepatitt B viruset. I deler av verden er vertikal overføring den viktigste årsaken til at HBV bærer populasjonen opprettholdes. Sjansen for at barnet smittes avhenger av morens HBV-status, og er opptil 90% hvis mor er HBsAg+/HBeAg+. Mer enn 90% av barna som smittes vertikalt blir kroniske bærere. Kronisk hepatitt B infeksjon kompliserer vanligvis ikke svangerskapet, men gravide med langtkomne leverforandringer, som cirrhose, har større risiko for prematur/dødfødsel. Det er observert sporadiske tilfeller hvor forløpet av kronisk hepatitt B-infeksjon er forverret i svangerskapet (11).

Til forskjell fra HIV- og HCV-infeksjon er det utviklet sikre og effektive vaksiner mot hepatitt B. Norge vaksineres barn som blir født av HBsAg positive mødre umiddelbart etter fødselen. Dette tiltaket har redusert risikoen for at smittede barn blir kroniske bærere til < 5%. WHO har anbefalt at hepatitt B vaksinen skal inkorporeres i barnevaksinasjons-programmet i alle medlemsland. De nordiske land, med lav generell hepatitt B prevalens, har valgt å konsentrere seg om risikogrupper med større prevalens enn bakgrunnsbefolkningen (12). Utredning ved mistanke om HBV-infeksjon starter med testing for HBsAg og Anti-HBc. Ved å kombinere disse testene sikrer en seg mot å "miste" en akutt infeksjon hvis prøven er tatt i det "åpne vindu" hvor HBsAg ikke er påvisbar. I de senere årene er det identifisert personer hvor det påvises antistoffer mot HBc som eneste markør for mulig HBV-infeksjon, såkalt "anti-HBc alene". Funnene som er gjort avhenger av og varierer med hva slags populasjon som er undersøkt. I områder med lav hepatitt B prevalens ligger forekomsten på 1-4% (13). Hos opptil 10 % av disse kan HBV DNA påvises, men disse tallene varierer også sterkt, avhengig av studiematerialet (14). Det foreligger få studier av forekomst og konsekvens av "»anti-HBc alene"» positive gravide. En fransk undersøkelse av 4023 gravide for anti-HBc med videre utredning av de positive, påviste 1.6% med «anti-HBc alene». Ingen av disse hadde påviselig HBV-DNA, men 5 av kvinnene ble HBsAg-positiv rett før eller etter fødsel. Blant deres barn hadde tre forhøyet ALT, to var HBsAg- positive og et barn var HBsAg-negativt/HBV-DNA-positivt (15). I en sveitsisk studie ble det påvist 1.2% gravide med «anti-HBc alene» (104/9006), undersøkelse av disse på HBV-DNA ga negativt resultat (16).

Funn av ”»anti-HBc alene»” kan være uttrykk for vindusfase av akutt infeksjon, tidligere gjennomgått HBV-infeksjon eller kronisk eller okkult HBV-infeksjon (13). Det påvises ofte koinfeksjoner med HIV og HCV ved kroniske hepatitt B-infeksjoner med ”»anti-HBc alene»”, og det antas at disse virus kan undertrykke ekspresjonen av HBsAg (14). Avhengig av anti-HBc-testen som brukes og prevalens av hepatitt B i populasjonen som testes, vil en del av de positive resultater være uspesifikke. Det eksisterer ikke en bekreftelsestest for anti-HBc-undersøkelsen. Det antas at svake positive anti-HBc-resultater mest sannsynlig er uspesifikke, men dette må vurderes i forhold til kliniske opplysninger og andre parametre. Det er behov for standardiserte evalueringspaneler for å bedømme anti-HBc-testene (13).

Gravide i risikogrupper for HBV-infeksjon skal tilbys HBV-test. Primært testes det for HBsAg og anti-HBc, videre utredning vil avhenge av resultatene. Funn av ”»anti-HBc alene»” skal følges opp med undersøkelse for HBV-DNA.

Ved fødselen der det er risiko for smitte fra mor, anbefales det at mors blod vaskes godt av barnet umiddelbart, og før injeksjoner gis. Barn født av HBsAg og /eller HBV-DNA- positive mødre skal gis HBV-profylakse. Mor kan amme. Barnet bør vurderes av barnelege ved fødsel og ved 18 måneders alder. Det testes for HBsAg og anti-HBs ved 18 måneder. Mulige kroniske bærere følges med kontroller etter 6 måneder (17).

Referanser.

1. McGowan JP, Shah SS. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:657-668
2. Bruun JN. Antivirale midler for reduksjon av mor-til-barn-smitte ved HIV-infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003;15:2041-2042
3. Wathne KO, Andersen G, Barn og HIV/AIDS-forebygging, oppfølging og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:210-214
4. Jabeen T, Cannon B, Hogan J, Crowley M, Devereux C, Fanning L et al. Pregnancy and pregnancy outcome i hepatitis C type 1b, *Q J Med* 2000; 93: 597-601
5. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-755
6. Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus; rate of infection and assesment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002;67:137-142
7. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Hepatitis viruses: mother-to-child transmission. *Path Biol* 2002;50:568-575
8. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case control study. *Lancet* 2000;356:1328-1329
9. Rojahn A, Wathne KO. Hepatitt C hos barn - diagnostikk, oppfølging og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;20:1985-1988
10. Samdal HH, Blystad H, Eskild A, Fjærli HO, Nordbø SA, Stray-Pedersen B, Torvik HP. Hepatitt C-virusinfeksjon hos gravide og barn i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120:1047-1050
11. Everson GT. Liver problems in pregnancy: part 2—managing pre-existing and pregnancy-induced lever disease. *Medscape womens health* 1998;3:2
12. Hasseltvedt V. Hvordan kontrollere HBV-infeksjonen nasjonalt og internasjonalt? Hepatitt B virus strategimøte Statens institutt for folkehelse 1995. Revidert utgave 1998;11-13
13. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, et al. Serological pattern ”Anti-HBc alone”: Report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62:450-455

14. Alhababi F, Sallam TA, William Tong CYW. The significance of "anti-HBc only" in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-169
15. Descos B, Scotto J, Fayol V, Huet JY, Pichoud C, Hermier M, Ville G, Charvet F, Dargent D, Thoulon JM et al. Anti-HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France. *Infection* 1987;15:434-439
16. Bart PA, Jacquie P, Zuber PLØF, Lavanchy D, Frey PC. Seroprevalence of HBV (Anti-HBc, HbsAG and anti-HBs) and HDV infections among 9006 women at delivery. *Liver* 1996; 16: 110-115
17. Wathne KO, Rojahn A. Hepatitt B hos barn – diagnostikk, oppfølging og behandling. *Tidsskr Nor lægeforen* 2002;20:1981-1984

Noen momenter for diskusjon:

HCV:

Er vi enige i at barn ikke skal følges opp ved 2 negative PCR tester av mor?

Bør ikke oppfølging også skje ved persisterende HCV antistoffer hos barnet (uten positiv PCR)?

Skal vi tilby gravide i risikogruppene HCV test? Kfr. diskusjon om hensikt med screening, Hvor mange HCV positive gravide mister vi? Fremtidsaspekter?

HBV:

Er testing av risikogrupper for HBV i Norge god nok? Finner vi alle gravide som kan smitte sine barn? Er barnevaksinasjon enklere å innføre?

Tilbudet til risikogrupper – testes alle for HIV, HCV, HBV?

Eventuelt: skal funn av "anti-HBc alene" positiv i risikogrupper også lede til testing for HIV og HCV?