



Tidsskriftet  
DEN NORSKE LEGEFORENING

# Immunsupprimert kvinne i 20-årene med magesmerter og utflod

---

## NOE Å LÆRE AV

### SEDINA ATIC KVALVIK

E-post: sedina.atic.kvalvik@helse-bergen.no

Kvinneklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Sedina Atic Kvalvik er overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### INGERID SKARSTEIN

Mikrobiologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Ingerid Skarstein er overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ANNE VEDDENG

Kvinneklinikken

Haukeland universitetssjukehus

Anne Veddeng er overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HILDE LØLAND VON VOLKMANN

Gastromedisinsk seksjon

Medisinsk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Hilde Løland von Volkmann er ph.d. og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### TORLEIV KVALVIK

Infeksjonsmedisinsk seksjon

Medisinsk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

Torleiv Kvalvik er overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ØIVIND FREDVIK GRYTTE TORKILDSEN

Nevrologisk avdeling

Haukeland universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 1

Universitet i Bergen

Øivind Fredvik Grytten Torkildsen er ph.d., overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Blant kvinner i fertil alder representerer magesmerter og utflod en vanlig problemstilling både i primærhelsetjenesten og ved gynekologiske poliklinikker. Symptomene skyldes ofte seksuelt overførbare infeksjoner som er lette å diagnostisere og behandle. Noen ganger er det imidlertid langt mer utfordrende å stille rett diagnose.

En kvinne i begynnelsen av 20-årene ble overført til gynekologisk avdeling etter innleggelse på gastromedisinsk avdeling grunnet magesmerter og feber. Hun presenterte en anamnese som strakk seg tolv måneder tilbake i tid (tabell 1). I de tre første av disse månedene hadde hun vært på reise i Sørøst-Asia, og under oppholdet der fikk hun intermenstruelle og postkoitale vaginalblødninger under pågående p-pillebruk. Hun hadde brukt p-piller siden 16-årsalder og hadde fast seksualpartner ved symptomstart. Hjemme i Norge oppsøkte hun fastlege, som ved gynekologisk undersøkelse ikke kunne påvise avvik. Det ble tatt prøver med tanke på gynekologiske og seksuelt overførbare infeksjoner samt cervixcytologisk prøve. Samtlige prøver var negative.

### Tabell 1

Kronologisk tabell over måneder, hendelser og symptomer i forløpet.

Tidspunkt (måned)	Hendelse	Symptomer
1	Reise	Luftveissymptomer og genitale symptomer
2		
3		
4	Hjemkomst etter reise	Forverring av luftveissymptomer
5		Vedvarende genitale symptomer
6		
7	Rituksimabinfusjon	
8		Magesmerter, urinveissymptomer
9	Urologisk utredning	
10	Gynekologisk utredning	Purulent utflod
11	Innleggelse 1–3 (gastroenterologisk utredning)	Økende magesmerter og tarmsymptomer
12	Innleggelse 4 (gynekologisk utredning)	Infeksjonspreg

Hos unge, seksuelt aktive kvinner som presenterer nye genitale symptomer eller endret blødningsmønster, bør seksuelt overførbare infeksjoner (blant annet klamydia) og cervixdysplasier vurderes (1). En god anamnese, gynekologisk undersøkelse og mikrobiologiske prøver fra livmorhalsen, vagina og urethra samt cervixcytologisk prøve vil som regel avdekke disse tilstandene. Mange pasienter med seksuelt overførbare infeksjoner er uten symptomer. Terskelen bør derfor være lav for å ta mikrobiologiske prøver hvis det er ubeskyttet samleie i anamnesen. Ubehandlete infeksjoner kan gi langtidskomplikasjoner som infertilitet og kroniske magesmerter (2).

Pasienten hadde halvannet år før debut av genitale symptomer blitt diagnostisert med atakkvis multippel sklerose og hadde i like lang tid blitt behandlet med rituksimabinfusjoner med seks måneders intervaller (tabell 1). I løpet av den tre måneder

lange utenlandsreisen hadde hun parallelt med genitale symptomer hatt residiverende luftveissymptomer med tørrhoste og dyspné. På turen ble hun behandlet med flere perorale antibiotikakurer med delvis eller ingen bedring. I reisons siste måned hadde hun sammenhengende luftveissymptomer med purulent ekspektorat. Like etter hjemkomst fikk hun ved røntgen thorax påvist basal fortetning i lungene, som ble behandlet med peroral penicillinkur. På grunn av manglende effekt endret man behandlingen til erytromycin, som var virksomt. Røntgen thorax etter fem uker viste klare lunger.

Allerede på dette tidspunktet begynte fastlege å overveie om den langvarige luftveisinfeksjonen hadde sammenheng med det immunsupprimerende middelet rituksimab. Man konsulterte nevrolog, som rekvirerte polikliniske blodprøver. Disse viste leukocytter  $8,4 \cdot 10^9/L$  (referanseområde  $3,5\text{--}11,5 \cdot 10^9/L$ ) med normal differensialtelling, trombocytter  $317 \cdot 10^9/L$  ( $165\text{--}387 \cdot 10^9/L$ ), CRP 30 mg/L ( $< 5$  mg/L), B-celler CD19  $0,0 \cdot 10^6/L$  ( $88\text{--}581 \cdot 10^6/L$ ), T-hjelpeceller CD4  $372 \cdot 10^6/L$  ( $516\text{--}1494 \cdot 10^6/L$ ), S-IgM 0,19 g/L ( $0,30\text{--}2,30$  g/L), S-IgG 7,19 g/L ( $6,00\text{--}15,3$  g/L), S-IgG1 5,84 g/L ( $5,2\text{--}12,7$  g/L), S-IgG2 0,68 g/L ( $1,43\text{--}5,60$  g/L), S-IgG3 0,20 g/L ( $0,28\text{--}1,05$  g/L), S-IgG4 0,33 g/L ( $0,08\text{--}1,04$  g/L), komplementfaktor C3 1,18 g/L ( $0,83\text{--}1,65$  g/L) og komplementfaktor C4 0,35 g/L ( $0,13\text{--}0,36$  g/L). B-celledepleksjon og hypogammaglobulinemi ble tolket som forventet rituksimabeffekt. Planlagt rituksimabinfusjon seks måneder etter den foregående ble opprettholdt, men på grunn av infeksjonstendensen kommenterte nevrologen at man kunne overveie å forlenge rituksimabintervallene eller vurdere annen immunterapi.

Rituksimab er et monoklonalt antistoff som gir tilsiktet B-celledepleksjon som kan vedvare i flere år og også føre til hypogammaglobulinemi (3). Immunsuppressjonen medfører også økt risiko for blant annet luftveisinfeksjoner forårsaket av opportunistiske mikrober (3).

Pasienten fikk sin planlagte rituksimabinfusjon syv måneder etter symptomdebut (tabell 1). En måned etter siste infusjon fikk hun konstante smerter i nedre del av magen og dysuri. Urinen var grumsete med intermitterende makroskopisk hematuri. Hun opplevde urgesymptomer og ufrivillig vannlating. Det var oppvekst av blandingsflora i urinen. Etter flere mislykkede forsøk med antibiotikabehandling ble pasienten henvist til urolog, som fant normale forhold ved cystoskopi, CT av urinveier og urodynamisk undersøkelse. På dette tidspunktet hadde pasienten hatt ni sammenhengende måneder med infeksjonssymptomer fra lunger, genitalia og urinveier.

Nærmere 75 % av pasienter med multipel sklerose rapporterer urinblæredysfunksjon (4). Det vanligste symptomet er vannlatingstrang (urge), som skyldes manglende hemming av detrusorkontraksjon. Opptil 50 % av pasientene rapporterer tarmdysfunksjon. Dysfunksjon i blære- og tarmmuskulatur forekommer ofte sammen med motorisk dysfunksjon i underekstremiteter (4).

Ti måneder etter debut av intermenstruelle blødninger og luftveissymptomer fikk pasienten uttalt purulent vaginal utflod (tabell 1). Hun ble henvist til gynekolog, som fant gulaktig utflod og betent vaginal slimhinne. Den gynekologiske undersøkelsen var svært smertefull. Mikrobiologiske prøver som ble tatt med tanke på gynekologiske infeksjoner, var normale.

Den ellefte måneden etter symptomstart opplevde pasienten gastrointestinale symptomer med blodig og slimete avføring, vekselvis diaré og obstipasjon, vekttap på fire kg i løpet av tre uker, nattesvette og episoder med febrilia (tabell 1). Dette resulterte i tre sykehusinnleggelsler. Ved den første innleggelsen var pasienten lett palpasjonsømt i venstre nedre del av abdomen. Blodprøver viste leukocytter  $12,2 \cdot 10^9/L$  og CRP 28 mg/L. CT av abdomen var normal. Pasienten opplevde spontan bedring og ble skrevet ut påfølgende dag med henvisning til poliklinisk koloskopi. Etter ett døgn ble hun reinnlagt på grunn av smerter, og igjen utskrevet påfølgende døgn, da smertene klinget av. Den tredje innleggelsen fulgte fire dager senere. Ved klinisk undersøkelse var hun palpasjonsømt over øvre del av abdomen, og hun ble utredet for inflammatorisk tarmsykdom. Utredning viste lett forhøyet konsentrasjon av fekal kalprotektin på 150 µg/g ( $< 50$  µg/g). Koloskopi viste

normale slimhinner i terminale ileum og kolon. Biopsier fra terminale ileum hadde uspesifikke forandringer; biopsier fra kolon var normale. Ultralydundersøkelse av abdomen inkludert lever og galle, CT av abdomen og MR av tynntarm ble bedømt som normale. Pasienten ble utskrevet med avtale om poliklinisk kontroll etter en måned.

Det forelå ingen sikker indikasjon på at tilstanden representerte inflammatorisk tarmsykdom, da man ikke kunne påvise endoskopiske eller radiologiske forandringer. Det histologiske bildet sammen med kun lett forhøyet kalprotektin var uspesifikt. Symptomene ved Crohns sykdom er magesmerter, diaré (med eller uten blodtilblanding), vekttap og fatigue (5). Symptomer fra genitalia interna kan forekomme ved abscesser i det lille bekkenet eller fisteldannelse. Enterovesikale fistler gir residiverende urinveisinfeksjoner; enterovaginale fistler gir tarmgass eller avføring per vaginam. Fistler ved Crohns sykdom forekommer hos 15–50 % av pasientene, hvorav halvparten er perianale og en fjerdedel enteroenterale. Øvrige fistler kan være gynekologiske eller andre typer (6).

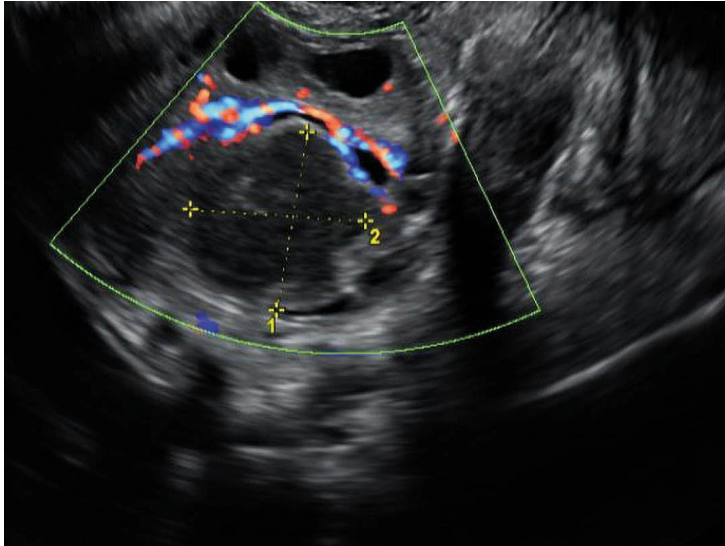
Pasienten ble innlagt for fjerde gang i løpet av fire uker, med økende magesmerter, medtattighet, infeksjonspreg og organpåvirkning. Dette var tolv måneder etter symptomstart. Hun hadde høy respirasjonsfrekvens på 24 pust/min, feber på 38,5 °C, takykardi på 100 slag/min og blodtrykk på 106/64 mm Hg. Ved undersøkelse var hun svært palpasjons- og slippøym i nedre del av abdomen. Blodprøver viste leukocytose på  $17,9 \cdot 10^9/L$  med overvekt av nøytrofile granulocytter på  $15,6 \cdot 10^9/L$  ( $1,7\text{--}8,2 \cdot 10^9/L$ ), høy CRP på 200 mg/L og forhøyede galleparametre med S-ALP (alkalisk fosfatase) på 178 U/L (35–105 U/L) og S-GT (gamma-glutamyltransferase) på 159 U/L (10–45 U/L). Det ble startet antibiotikabehandling med piperacillin og tazobaktam grunnet mistanke om intraabdominal abscess. Gastroenterolog foretok ultralydundersøkelse av abdomen, spesielt med fokus på tarm og bekkenområdet, og påviste forandringer i begge adneks og fortykket tarmvegg i colon sigmoideum. CT av abdomen, som inkluderte det lille bekkenet, viste bilaterale ovarialabscesser (figur 1). Blodkultur og urinkultur tatt ved innleggelse var uten oppvekst. Det var negativ serologisk prøve for hepatitt A, B og C, hiv og syfilis. Tuberkulostesten Quantiferon-TB-Gold var negativ.



**Figur 1** CT viste uttalt inflammasjon i bekkenet med forstørrede, væskefylte ovarier (hvite piler) samt veggfortykket colon sigmoideum (svart pil).

Ved gynekologisk undersøkelse var pasienten påfallende smertepåvirket ved innsetting av vaginalt spekulum. Det var rikelig gulaktig, seigtflytende utflod uten spesiell lukt. Transvaginal ultralydundersøkelse viste bilaterale ekkofattige oppfyllinger i ovariene (figur 2). Det ble utført ultralydveiledet transvaginal punksjon med moderat utbytte av puss. Dette ble dyrket med tanke på gonokokker og mykobakterier i tillegg til vanlig aerob og anaerob dyrkning. Prøvematerialet ble sendt på baktuspinne (eSwab). Det ble utført ny mikrobiologisk testing fra cervix- og vaginalsekret med PCR for *Chlamydia trachomatis* og *Neisseria gonorrhoeae*. Antibiotika ble i samråd med infeksjonsmedisiner skiftet til

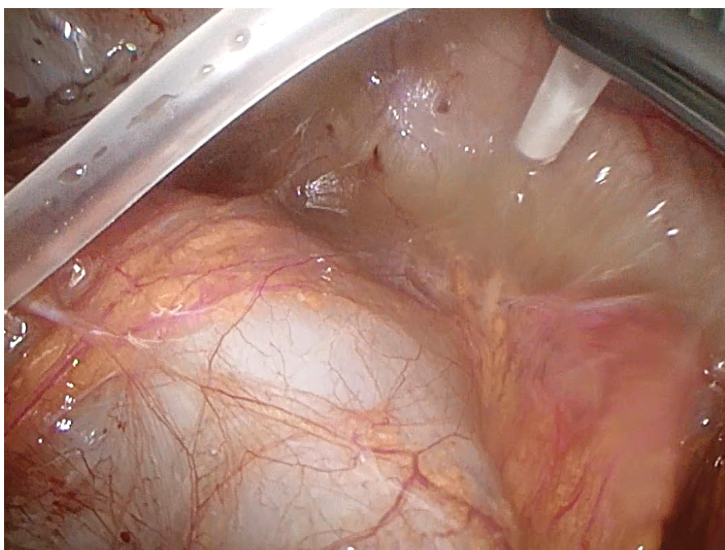
ceftriaxon og metronidazol. Dette regimet er virksomt mot bukabscess samt gonokokker.



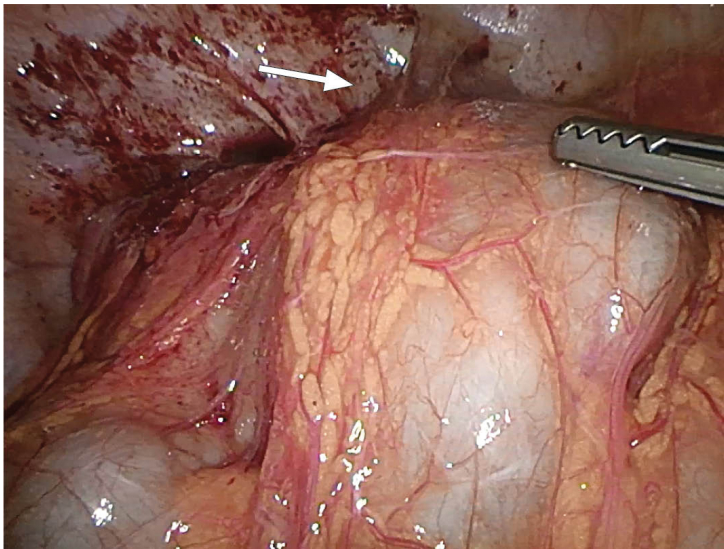
**Figur 2** Vaginal ultralyd viste ovarium med lokulent på  $2,5 \times 2,4$  cm, med middels ekkogivende innhold.

Bekkeninfeksjon (pelvic inflammatory disease, PID) er en akutt eller kronisk infeksjon i øvre genitaltraktus, som kan lede til endometritt, salpingitt, ooforitt, perihepatitt, peritonitt og tuboovariell abscess. Tuboovariell abscess er ofte uttrykk for ascenderende infeksjon, forårsaket av agens som er assosiert med seksuelt overførbare infeksjoner fra vaginalflora eller sekundære infeksjoner fra gastrointestinalesystemet. Pasientene har oftest feber, nedsatt allmenntilstand og smerter. Tilstanden er potensielt livstruende og krever aggressiv behandling. Gjelland og medarbeidere viste i 2005 at ultralydveiledet transvaginal tapping i kombinasjon med antibiotika er en trygg behandlingsmetode av tuboovariell abscess, og foreslo dette som førstelinjebehandling (7).

Initialt observerte man klinisk og biokjemisk respons etter transvaginal tapping, men pasienten fikk på nytt febertopper opp mot  $39^{\circ}\text{C}$  og stigende infeksjonsprøver etter fem dager. Mikrobiologiske prøver fra ovariet var negative. Seks dager etter tappingen gjorde man diagnostisk laparoskopi og fant en inflammet og totaladherent buk samt rikelige mengder puss i bekkenet (figur 3 og 4). Det ble gjort omfattende adheranseløsning og skylning. Nye mikrobiologiske prøver ble tatt. Denne gangen ble det sendt inn rikelig mengde puss på sterilt glass.



**Figur 3** Bilde fra laparoskopi. Flytende puss ved sug.



**Figur 4** Bilde fra laparoskopi. Manglende innsyn til det lille bekkenet grunnet adherente tarmar og oment. Pilen viser det lille bekkenet.

I tillegg til aerob og anaerob dyrkning ble sanntids-PCR av *16S rRNA*-genet utført direkte fra puss, og *Ureaplasma urealyticum* ble påvist.

## Diskusjon

Vår pasient hadde i halvannet år vært immunosupprimert med rituksimab og fikk sannsynligvis økt tendens til øvre luftveisinfeksjoner som komplikasjon. Resten av sykehistorien passer med lavgradig infeksjon med en opportunistisk mikrobe, *Ureaplasma urealyticum*, som gradvis utviklet seg til en disseminert infeksjon.

Genuset *Ureaplasma* tilhører familien *Mycoplasmataceae*, som blant annet kan gi genitale infeksjoner. Mikroben ansees å være en del av normal genitalflora hos seksuelt aktive kvinner og menn, men er potensielt patogen (8). Disseminert infeksjon kan sees hos immunkompromitterte. *U. urealyticum* har ikke blitt påvist som årsak til luftveisinfeksjoner hos voksne, men kan gi lungesykdom hos nyfødte (9).

En lignende kasuistikk beskriver systemisk infeksjon med *U. urealyticum* hos en 27 år gammel kvinne under rituksimabbehandling for multipel sklerose (10). Pasienten hadde høy feber og magesmerter. CT-undersøkelse avdekket bilaterale nyreabscesser. Hun responderte på peroral doksisyklinbehandling over seks uker. Rapporten beskriver 23 andre tilfeller av invasiv infeksjon med ulike *Ureaplasma* spp. med varierende organmanifestasjoner. Fellestrekket for nesten alle pasienter er immunosuppresjon eller pågående kreftbehandling.

Vår pasient fikk to ukers behandling med doksisyklin, med komplett respons. Hun ble utskrevet etter to ukers innleggelse ved gynekologisk avdeling, og deretter fulgt med ukentlige blodprøvekontroller, som viste normalisering av leukocyt- og CRP-nivå etter en uke. Det var normale funn ved gynekologisk undersøkelse to uker etter utskrivelsen. Pasienten hadde ingen symptomer og følte seg frisk. Hun ble informert om økt risiko for infertilitet, særlig nedsatt tubefunksjon som følge av bekkeninfeksjonen, og mulighet for assistert befruktning i tilfelle hun skulle oppleve ufrivillig barnløshet. Kroniske magesmerter er en annen komplikasjon til alvorlig bekkeninfeksjon. Ved kontroll hos nevrolog ble det besluttet å seponere behandlingen med rituksimab. Det ble sendt melding til Statens legemiddelverk, som konkluderte med mulig årsakssammenheng mellom bruken av rituksimab og pasientens infeksjoner.

Ved lang sykehistorie og manglende effekt av antibiotikabehandling er det nødvendig å lete etter bakterielt DNA med PCR (11). Et vanlig målgen er *16S rRNA*-genet som koder for en del av 30S-ribosomet. Siden dette gen finnes i alle bakterier, kan man med denne metoden i prinsippet identifisere enhver bakterie til stede i prøven (både døde bakterier og bakterier som ikke vokser på vanlige dyrkningsmedier, slik som *U. urealyticum*). Hos vår pasient ble

det initialt sendt inn baktuspinne dypet i puss. Dette transportmediet er lite egnet til generell bakterie-PCR. Vi tester ikke rutinemessig for *U. urealyticum*, men hos pasienter under pågående immunsuppresjon er det viktig å tenke på sjeldne agens. Bredest mulig mikrobiologisk diagnostikk oppnås ved innsending av puss på sterilt glass uten tilsetning, i tillegg til vanlige transportmedier med pensel.

#### KONKLUSJON

Alvorlige infeksjoner hos immunsupprimerte pasienter kan medføre diagnostiske utfordringer. Vår kasuistikk belyser hvor viktig det er å drenere puss ved pussdannende infeksjoner, ikke bare i terapeutisk, men også i diagnostisk hensikt. Den illustrerer at rikelig prøvemateriell for mikrobiologisk genetisk analyse og godt samarbeid på tvers av ulike medisinske spesialiteter er nødvendig.

---

#### LITTERATUR:

1. Cohen O, Schejter E, Agizim R et al. Postcoital bleeding is a predictor for cervical dysplasia. PLoS One 2019; 14: e0217396. [PubMed][CrossRef]
2. Committee on Adolescence Society for Adolescent Health and Medicine.. Screening for nonviral sexually transmitted infections in adolescents and young adults. Pediatrics 2014; 134: e302-11. [PubMed][CrossRef]
3. Felleskatalogen. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/> Lest 3.9.2020.
4. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. Drugs 2003; 63: 153-66. [PubMed][CrossRef]
5. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2018; 113: 481-517. [PubMed][CrossRef]
6. Grimstad T, Carlsen A, Karlsen LN. Medikamentell behandling ved fistulerende Crohns sykdom. Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.17.1055. [PubMed][CrossRef]
7. Gjelland K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 1323-30. [PubMed][CrossRef]
8. Kokkayil P, Dhawan B. Ureaplasma: current perspectives. Indian J Med Microbiol 2015; 33: 205-14. [PubMed][CrossRef]
9. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L et al. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis. Semin Fetal Neonatal Med 2009; 14: 190-9. [PubMed][CrossRef]
10. Jhaveri VV, Lasalvia MT. Invasive ureaplasma infection in patients receiving rituximab and other humoral immunodeficiencies-a case report and review of the literature. Open Forum Infect Dis 2019; 6: ofz399. [PubMed][CrossRef]
11. Petti CA, Weinstein MP, Petti CA. Detection and identification of microorganisms by gene amplification and sequencing. Clin Infect Dis 2007; 44: 1108-14. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 9. november 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0424

Mottatt 10.5.2020, første revisjon innsendt 3.8.2020, godkjent 3.9.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no