

Meningitt ved reaktivering av varicella zoster-virus

Sammendrag

Bakgrunn. Reaktivering av varicella zoster-virus (VZV) kan manifestere seg som infeksjon i sentralnervesystemet.

Påvisning av VZV-DNA i spinalvæske ved polymerasekjedereaksjon (PCR) har utvidet spekteret av kjente manifestasjoner hos immunkompetente, også uten samtidig zoster.

Materiale og metode. I en treårsperiode fra 1999 til 2001 utførte vi VZV-PCR ved mistenkt infeksjon i sentralnervesystemet hos 364 pasienter.

Resultat. Vi påviste VZV-DNA i spinalvæske hos fem pasienter, hvorav fire hadde funn forenlig med reaktivering av varicella zoster-virus. To unge, immunkompetente individer hadde serøs meningitt, den ene uten samtidig eller forutgående zosterutslett. En pasient hadde myelitt uten zoster, og en hadde zosteradikulitt. En pasient var et barn med encefalitt forårsaket av primærinfeksjon.

Fortolkning. Våre funn er forenlige med resultater i større undersøkelser i andre land, hvor man har påvist VZV-DNA i spinalvæske hos immunkompetente der meningitt eller encefalitt har vært hyppigste manifestasjon, med eller uten samtidig zoster.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter. Ingen

Kristine Mørch*

kristine.moerch@helse-bergen.no
Avdeling for mikrobiologi og immunologi

Svein Ivar Fylkesnes*

Medisinsk avdeling, infeksjonsseksjonen

Gunnar Haukenes

Avdeling for mikrobiologi og immunologi

Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

* Nåværende adresser:

K. Mørch, Infeksjonsseksjonen, Medisinsk avdeling

S. I. Fylkesnes, Avdeling for sykehushygiene

Varicella zoster-virus (VZV) er et membrankledd DNA-virus i samme underfamilie av herpesvirusfamilien som herpes simplex-virus type 1 og 2 (alfaherpesvirus). I likhet med øvrige herpesvirus har det evnen til å etablere latent infeksjon og forbli i verten resten av livet. Varicella zoster-virus gir primærinfeksjon i form av varicella (vannkopper). Det finnes deretter latent i hjernenerve- og dorsaltrotsganglier og kan senere reaktiveres (1).

Vanligvis vil reaktivering av varicella zoster-virus gi hudmanifestasjon i form av zoster (helvetesild), eventuelt i kombinasjon med nevrologiske eller andre manifestasjoner (2). Påvisning av viruset i spinalvæske med polymerasekjedereaksjon (PCR) avdekker i økende grad nevrologiske manifestasjoner også uten samtidig zoster (1). Ofte reaktiveres varicella zoster-virus pga. immunsvikt eller høy alder, men reaktivering forekommer også hos immunkompetente (3).

Myelitt og encefalitt er velkjente, men hittil oppfattet som sjeldne manifestasjoner ved reaktivering av varicella zoster-virus (1). Ved Folkehelseinstituttet ble det i perioden 1991–94 gjort laboratoriefunn forenlig med VZV-encefalitt hos åtte pasienter (4). Alle hadde samtidig zoster, og gjennomsnittsalderen var 65 år.

Meningitt har tidligere vært beskrevet som en meget sjelden tilstand ved reaktivering, og da hos immunsvekkede (1). Nyere PCR-undersøkelser av spinalvæske i større pasientmaterialer i andre land har imidlertid vist at varicella zoster-virus, Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus oftere forårsaker meningitt, encefalitt og encefalopati enn man tidligere har erkjent, også hos immunkompetente (3). Vi ønsket å undersøke om det ble gjort tilsvarende funn her i landet.

Her omtales våre funn av varicella zoster-virus i spinalvæske i en treårsperiode. Vi diskuterer reaktivert VZV-infeksjon i sentralnervesystemet hos immunkompetente personer. Reaktivering av varicella zoster-virus som årsak til serøs meningitt belyses med to kasuistikker.

Materiale og metode

Ved Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssykehus, ble det i perioden 1999–2001 undersøkt spinalvæske fra 364 pasienter med VZV-PCR.

Polymerasekjedereaksjon er en teknikk for nukleinsyreamplifikasjon hvor man ved hjelp av primere, en varmestabil DNA-polymerase og temperaturvariasjoner amplifiserer eventuelt viralt DNA i pasientprøven slik at dette blir detekterbart ved for eksempel elektroforese. PCR-undersøkelsen ble basert på bruk av to par primere i en ytre og indre konfigurasjon. Spinalvæsken ble oppvarmet til 96 °C i ti minutter, og 1 µl og 5 µl av denne ble tilsatt PCR-reaksjonsblanding (GibcoBRL Supermix med Taq polymerase, desoksynukleotider, Mg²⁺ og buffer). I et parallelt oppsett ble 5 µl H₂O satt opp som negativ kontroll og 20 syklar termosyklus ble anvendt. Deretter ble 1,5 µl av første reaksjonsblanding anvendt for neste PCR-undersøkelse med indre primere og 30 syklar. Det resulterende 266 basepar PCR-produkt ble undersøkt ved elektroforese i agarose tilsatt etidiumbromid for å synliggjøre DNA ved ultrafiolett lys (5).

Spinalvæskene der VZV-DNA ble påvist, ble i tillegg undersøkt med polymerasekjedereaksjon for herpes simplex-virus 1 og 2, og med ett unntak også for enterovirus. Det ble totalt undersøkt 533 spinalvæsker med polymerasekjedereaksjon for herpes simplex-virus 1, 531 for herpes simplex-virus 2 og 340 for enterovirus i denne perioden.



Fakta

- Varicella zoster-virus gir primærinfeksjon i form av vannkopper
- Viruset kan reaktiveres senere i livet og manifestere seg som infeksjon i sentralnervesystemet
- Meningitt er hyppigere manifestasjon ved reaktivering enn tidligere antatt

Tabell 1 Manifestasjoner og funn hos fem pasienter med varicella zoster-virus i spinalvæske

Klinisk manifestasjon	Zoster	Alder (år)	Immun-svikt	Reaktivering	IgG i serum	IgM i serum
Meningitt	–	16	–	+	+	–
Meningitt	+	25	–	+	+	–
Myelitt	–	24	–	+	+	–
Radikulitt	+	57	–	+	+	+
Encefalitt	–	3	–	–	–	–

Vi undersøkte retrospektivt hvilke kliniske manifestasjoner pasientene med påvist VZV-DNA hadde hatt, ved hjelp av journalgjennomgang eller kliniske opplysninger fra rekvirent. Vi undersøkte også resultatet av andre mikrobiologiske undersøkelser av spinalvæske og serum fra de samme pasientene.

Spesifikt IgG/IgM i serum ble påvist ved hjelp av ELISA-undersøkelse (Behringwerke AG, Marburg, Tyskland) av serum i fortynningsrekke og ble sammenholdt med funn i spinalvæske for å vurdere om bildet var forenlig med reaktivering av latent VZV-infeksjon. I ett tilfelle ble det også i ettertid utført komplementbindingsreaksjon.

Resultater

Fem pasienter fikk påvist VZV-DNA i spinalvæske ved polymerasekjedereaksjon. Fire pasienter hadde kliniske funn og funn i serum og spinalvæske forenlig med reaktivering (tab 1). Ingen av pasientene var kjent immunsvekket.

I vårt materiale var de kliniske manifestasjoner ved reaktivering meningitt uten zoster, meningitt med zoster, myelitt uten zoster og zosteradikulitt (tab 1). Ett barn hadde mulig primærinfeksjon og encefalitt.

Sykehistoriene til de to meningittpasientene presenteres i mer detalj.

Pasient 1. 16 år gammel tidligere frisk kvinne som hadde hatt varicella som barn. Hun ble 6.5. 2001 innlagt i Infeksjonsmedisinsk seksjon ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, pga. hodepine, feber (38 °C), kvalme, svimmelhet og liten matlyst. Symptomene hadde debutert 25.4. 2001. Ved innkkomsten var hun nakkestiv og hadde positivt Kernigs tegn. Bortsett fra nummenhet i venstre arm var det ingen nevrologiske symptomer eller funn. Spinal-protein var 1,92 g/l, spinal-glukose 2,2 mmol/l (s-glukose ikke tatt), spinal-leukocytter 54–240 10⁶/l med overvekt av mononukleære celler, spinal-albumin 1,54 g/l og spinal-IgG 0,37 g/l. S-CRP var < 10 mg/l, SR 11 mm, s-leukocytter 7,2 10⁹/l med normal fordeling og s-IgG 8,0 g/l. CT cerebri, MR cerebri og EEG var normale. Initialt ble hun behandlet med aciklovir for mistenkt herpes simplex-meningoencefalitt. Aciklovir ble seponert etter to døgn, da man fikk svar på PCR-analyse av spinalvæske tatt innleggesdagen.

Denne var negativ for herpes simplex-virus type 1 og 2. VZV-DNA ble påvist fire døgn etter innkommst ved PCR-undersøkelse av spinalvæske fra en annen punksjon tatt innleggesdagen. Funnet ble bekreftet ved påvisning av VZV-DNA i den spinalvæsken som allerede var mottatt. Det ble ved innkkomsten påvist spesifikt VZV-IgG, men ikke IgM i serum. Pasienten ble etter fire dager utskrevet i god allmenntilstand. I kontrollprøve tre uker senere ble det påvist signifikant titerstigning (13 ganger økning) og høyt nivå av spesifikt IgG i serum, forenlig med reaktivering, men fortsatt ikke spesifikt IgM. Pasienten var da fullt restituert. Som tilleggsundersøkelse ble det senere utført anti-VZV komplementbindingsreaksjon, som viste serokonversjon fra < 8 til 16.

Pasient 2. 25 år gammel, tidligere frisk mann. Han ble 18.9. 2001 innlagt i Infeksjonsmedisinsk seksjon ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, pga. sterk hodepine, kvalme, frysninger og varmetokter av ett døgns varighet. Det var ingen nevrologiske utfall. Han hadde utslett med vesikler med utbredelse tilsvarende S3-dermatomet. CT cerebri tatt etter ett døgn sykehistorie var normal. Spinal-protein var 1,09 g/l, spinal-glukose 3,7 mmol/l og spinal-leukocytter 265–425 10⁶/l med overvekt av mononukleære celler. S-glukose var 6,4 mmol/l, CRP < 10 mg/l og s-leukocytter 9,7 10⁹/l med normal fordeling. VZV-DNA ble påvist ved PCR-undersøkelse av spinalvæske tatt innleggesdagen. Herpes simplex-virus type 1 og 2 polymerasekjedereaksjon ble også utført, men med usikkert resultat. Enterovirus ble ikke påvist. Det ble ikke påvist IgM, men påvist lavt nivå av spesifikt IgG mot varicella zoster-virus uten signifikant titerstigning i to serumprøver tatt med fire dagers intervall. Prøvene ble undersøkt parallelt. Senere kontrollprøve med tanke på titerstigning ble ikke tatt. Pasienten ble behandlet med aciklovir i seks døgn, deretter valaciclovir i fem dager. Han ble utskrevet etter sju døgn og var da i god allmenntilstand, uten tegn til nevrologisk sekvele.

Diskusjon

Ved mistanke om serøs meningitt gjøres ved vår avdeling rutinemessig PCR-undersøkelse

se av spinalvæske for herpes simplex-virus, varicella zoster-virus og enterovirus, fortrinnsvis i den akutte fasen av sykdommen (< 2 uker). Etter ca. ti døgns sykehistorie vil det være aktuelt å gjøre ratioundersøkelse i tillegg, dvs. bestemmelse av forholdet mellom mengde spesifikt IgG-antistoff i serum og i spinalvæske. I tillegg utføres dyrking fra feces, pharynxprøve og spinalvæske samt serologiske undersøkelser for aktuelle agenser.

Enterovirus, herpes simplex-virus 1 og 2 og Mycoplasma pneumoniae er nå regnet som hyppigste årsaker til serøs meningitt her i landet, mens meningitt forårsaket av parotittvirus i dag er sjeldent (6).

Cytomegalovirus og Epstein-Barr-virus viser seg i tillegg til varicella zoster-virus å være hyppigere årsak enn tidligere antatt til meningitt og encefalitt også hos immunkompetente (3). Meslingevirus, som nå ses uhyre sjelden, flåttbåren encefalittvirus og importerte virus kan også gi encefalitt (6).

Av våre fem pasienter med VZV-DNA i spinalvæske hadde to serøs meningitt. Begge fikk påvist spesifikt IgG, men ikke IgM i serum.

Hos pasient 1, som ikke hadde zoster, ble det påvist signifikant titerstigning for IgG i serum. Funnet er forenlig med reaktivering hvor man kan forvente å finne en titerstigning til høyt nivå for IgG, mens IgM bare påvises i ca. 50 % av tilfellene (7).

Hos pasient 2, som hadde zoster, ble det ikke påvist signifikant titerstigning for IgG i serum, noe som kan forklares ved at andre prøve ble tatt bare fem dager etter symptomdebut.

Funnet av VZV-meningitt hos immunkompetente, også uten samtidig zoster, er i samsvar med resultatet av PCR-undersøkelser i spinalvæske som nylig har vært gjort i større materialer i andre land (3).

I en studie av 662 pasienter med mistenkt viral etiologi ved nevrologiske symptomer ble spinalvæske undersøkt for seks humane herpesvirus (cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, humant herpesvirus 6, herpes simplex-virus type 1 og 2 og varicella zoster-virus) (8).

69 pasienter fikk påvist herpesvirus i spinalvæsken ved hjelp av polymerasekjedereaksjon. VZV-DNA ble påvist hos seks individer som alle var immunkompetente, hvorav fire hadde meningitt (tre med samtidig zoster) og to encefalitt.

I en annen undersøkelse av 1 683 pasienter med klinisk diagnose meningitt eller encefalitt hadde 28 pasienter VZV-DNA i spinalvæske; 16 av dem hadde meningitt og ti encefalitt, mens to var ikke beskrevet klinisk (9). 4 % av det totale antall pasienter var HIV-positive, og det ble antatt at flertallet var immunkompetente, selv om dette ikke var individuelt angitt.

Andre studier fra ulike land har vist liknende resultater, idet man har påvist VZV-DNA i spinalvæske hos immunkompetente

hvor serøs meningitt og encefalitt har vært hyppigste manifestasjon, med eller uten zoster (3).

Konklusjon

Reaktivering av varicella zoster-virus gir hyppigere nevrologiske manifestasjoner i form av serøs meningitt og encefalitt hos immunkompetente enn tidligere antatt, også uten samtidig zoster. Diagnosen stilles ved påvisning av VZV-DNA i spinalvæske ved hjelp av polymerasekjedereaksjon eller ved ratiundersøkelse av antistoff i serum og spinalvæske. Påvisning av IgG-titerstigning eller IgM i serum vil støtte diagnosen indirekte.

Vi takker Nina Langeland, Ole Bjørn Tysnes og Helge Myrmel, Haukeland Universitetssykehus, for kritisk gjennomlesning av manuskriptet, og Øystein Wendelbo, Haukeland Universitetssykehus, for å ha bidratt med kliniske opplysninger.

Litteratur

1. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342: 635–45.
2. Chelsom J, Langeland N. Varicella zoster-komplikasjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2486–8.
3. Kleinschmidt DeMasters BK, Gilden DH. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathol* 2001; 11: 440–51.
4. Bruu AL. Virologisk diagnostikk ved akutt encefalitt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 721–4.
5. Cinque P, Vago L, Dahl H, Brytting M, Terreni MR, Fornara C et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases in the central nervous system in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10: 951–8.
6. Bø K, Bruu AL. Økt forekomst av enterovirusmeningitt i Akershus i 2000. *MSIS-rapport* 2001; 19.
7. Vatne A, Vedeler C, Tysnes OB, Myrmel H. Varicella-zoster-infeksjoner og nevrologiske komplikasjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2484–6.
8. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, Bergstrøm T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta- and gamma-herpesviruses. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 237–48.
9. Read SJ, Kurtz JB. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1352–5.