

IN DIT NUMMER:

MICROBIOLOGIE	1
Diagnostiek EBV-infectie	
ALGEMEEN	2
Referentiewaarden in de klinische biologie	

MICROBIOLOGIE: DIAGNOSTIEK VAN EBV-INFECTIE

Het **Epstein-Barrvirus (EBV)** behoort tot de herpesviridae (humaan herpesvirus 4) of HHV-4). Het infecteert de mens via het lymfoïd weefsel van de oropharynx. Hier worden eerst de epitheelcellen en dan de B-cellen geïnfecteerd. Na de acute infectie blijft het virus latent aanwezig in de B-cellen.

Bij het merendeel van de infecties vindt een symptoomloze seroconversie plaats. Bij mononucleosis infectiosa of klierkoorts worden de symptomen meestal voorafgegaan door een week van prodromen: algemene malaise, hoofdpijn, koorts, keelpijn, rillerigheid en anorexie. Het bekende beeld bij klierkoorts is: moeheid, koorts (oplopend in de eerste week, verdwenen na twee tot vier weken), pharyngitis met matig tot sterk vergrote tonsillen en lymfadenopathie in de hals. Daarnaast komen splenomegalie, hepatomegalie en leverfunctiestoornissen vaak voor. Patiënten kunnen na het doormaken van klierkoorts wel langdurig (> 6 maanden) vermoeidheidsklachten houden.

De leeftijd van de patiënt bepaalt de symptomatologie: bij jonge kinderen verloopt de infectie meestal asymptomatisch of er zijn atypische verschijnselen zoals exantheem, granulocytopenie en interstitiële pneumonie. Bij jongvolwassenen zijn de meest voorkomende klachten keelpijn, koorts en lymfadenopathie. Op latere leeftijd is dit weer minder het geval. Zeldzame complicaties zijn: hematologische afwijkingen, myocarditis, miltruptideur, hepatitis en neurologische complicaties.

Na een doorgemaakte infectie heeft de persoon levenslang antistoffen (As) tegen EBV. Bij immunosuppressie kan virusreproductie plaatsvinden en kan het ziektebeeld opflakkeren. Het EBV wordt geassocieerd met een aantal maligniteiten zoals het Burkitt-lymfoom, en in Noord-Afrika en Zuidoost-Azië ook met het nasopharyngeaal carcinoom (NPC). De rol bij de ziekte van Hodgkin is nog onduidelijk.

Diagnostiek: Het bloedbeeld bij een acute EBV-infectie is kenmerkend: een verhoogde

Figuur 1. Het Epstein Barr virus.



lymfocytose met aanwezigheid van virale lymfocyten. Hetzelfde beeld is echter te zien bij diverse andere (virale) infecties. Vaak is er een granulocytopenie en/of een trombocytopenie. Bij het merendeel van de patiënten zijn er ook leverfunctiestoornissen.

Reeds lange tijd maakt men voor de diagnostiek van een acute infectie gebruik van de reactie van Paul-Bunnell die gebaseerd is op het aantonen van heterofiele agglutinerende As: door een polyclonale B-celrespons vroeg in de infectie worden onder meer As gevormd die in staat zijn schapen rode bloedcellen te agglutineren. Maar deze test is specifiek noch gevoelig: bij meer dan 10% van de volwassenen en tot 50% van de kinderen minder dan 5 jaar met mononucleosis is deze test negatief.

Voor het aantonen van een EBV-infectie maakt men daarom ook gebruik van specifieke serologische antistofbepalingen tegen een aantal EBV-antigenen. In het serum worden As gevormd tegen (zie figuur 2):

- het vroege virusantigeen (early antigen = EA);
- het kernantigeen van het virus (Epstein-Barr Nuclear Antigen = EBNA);
- het viruscapside-antigeen (=VCA).

Heterofiele-As en IgM-As tegen VCA worden kort na de besmetting geproduceerd terwijl IgG As tegen EBNA meestal pas maanden na de besmetting worden geproduceerd.

Tot nog toe werden in ons labo totale IgG en IgM As bepaald tegen EBV, maar in de loop van de maand maart zullen we overschakelen

INTERESSANTE INFORMATIE:

Wekelijks organiseert het labo op dinsdagnamiddag om 15h kansen in het auditorium.

Programma:

- **Dinsdag 2 maart:**
Betekenis en standaardisatie van fragmentocyten
Spreker: apr. Annelies Fraeyman
- **Dinsdag 23 maart:**
Vrije lichte ketens
Spreker: apr. Davy Kieffer

op de bepaling van EBV VCA IgM, EBV VCA IgG en EBNA IgG As.

De diagnose van een acute EBV infectie kan worden gesteld wanneer in het se-

rum van een klinisch verdachte patiënt heterofiele As worden aangetoond in combinatie met VCA IgM-As, terwijl IgG-As tegen EBNA niet aantoonbaar zijn.

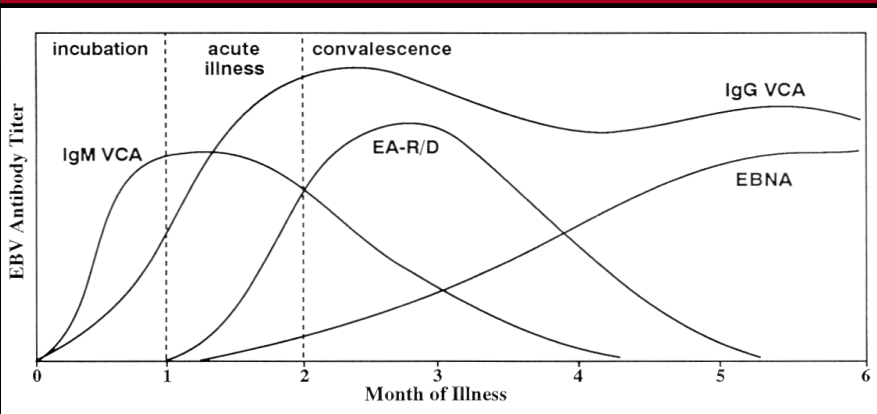
Dragerschap kan worden gediagnosticeerd als VCA IgM niet aantoonbaar is terwijl VCA IgG en As tegen EBNA wel aantoonbaar zijn.

Maar, zoals zo vaak in de serologie, zijn er steeds uitzonderingen op deze regels mogelijk! Vnl. bij immuungecompromiteerde patiënten kan men niet altijd betrouwen op de serologische respons en zal soms moleculaire diagnostiek nodig zijn om een infectie of reactivatie op te sporen.

apr. An Boel
Labo Bacteriologie
053/72.47.85

Figuur 2. Serologisch profiel van een patiënt met EBV-infectie in verloop van de tijd:

- anti-VCA-IgM: teken van recente of actuele infectie
- anti-VCA-IgG: teken van immuniteit (door actuele of vroegere infectie)
- anti-EBNA: teken van immuniteit door vroegere infectie



REFERENTIEWAARDEN IN DE KLINISCHE BIOLOGIE

Het verschil in referentiewaarden tussen verschillende klinische laboratoria is voor gebruikers (huisartsen en specialisten) vaak verwarrend. Ze zijn niet absoluut: afhankelijk van de methodiek kunnen ze verschillen. Klassiek is er voor veel analyten een man/vrouw verschil, maar in onze multiculturele samenleving worden ook raciale verschillen meer relevant (bv. kreatinine, leukocyten).

Ref.waarden worden meestal bepaald aan de hand van de waarden in groepen "normale" personen. Naast deze klassieke ref.waarden zijn er ook streefwaarden: uiteraard voor geneesmiddelenpiegels maar ook bij de behandeling van diabetes voor HbA1c en cholesterol. In de diagnostiek van diabetes gelden andere grenzen voor glucose dan de ref.waarde. Meer en meer gaat het in de diagnostiek bovendien over een combinatie van grenswaarden in een diagnostisch algoritme.

Elk laboratorium dient zijn eigen ref.waarden te valideren t.o.v. de beschikbare waarden in de literatuur of zoals ze door

de leverancier van de testen bepaald zijn. Deze controle bestaat uit (minstens) twintig gezonde referentiepersonen waarbij maximum twee waarden buiten de opgegeven ref.waarden mogen vallen.

Alhoewel de ref.waarden van laboratoria kunnen verschillen, zijn de verschillen vaak marginaal en klinisch niet relevant. Een aantal Vlaamse laboratoria (waaronder het OLVZ) die voor de hematologie van dezelfde celtellers gebruik maken hebben in de lente van 2009 een poging gedaan om tot uniforme ref.waarden te komen (zie Tabel 1).

We bestudeerden 238 gezonde personen (138 vrouwen, 100 mannen) en bereken-

den de ref.waarden van 2.5 -97.5 % van de populatie (en respectievelijk 95 % confidentieinterval). We vergelijken hierna onze bestaande ref.waarden met de studie: als een referentielimiet binnen het confidentieinterval valt van dezelfde analyse in een andere studie worden ze als niet verschillend beschouwd.

In deze studie blijkt dat alleen onze bovenlimiet voor bloedplaatjes significant verschillend is. In de volgende weken zal dit gevalideerd worden op 20 referentiepersonen en desgewenst aangepast.

dr. Peter Meeus
Labo Hematologie
053/72.46.06

Tabel. Uniformisatie van de referentiewaarden voor hematologische celtelling (Jan Van den Bossche et al.-Poster BVKB symposium 2009)

		WBC (/µL)	RBC (x 10 ⁹ /µL)		HGB (g/dL)		HCT (%)		PLT (x10 ⁹ /µL)	RETIC (%/oo)
			M	V	M	V	M	V		
Studie	Min	3.800	4,2	4,0	12,6	11,5	38,5	35,3	145	5,32
	Max	9.900	5,7	5,2	17,3	15,2	49,6	45,7	367	19,20
OLVZ	Min	4.000	4,0	4,0	13	12	40	35	150	5
	Max	10.000	6,0	5,2	17	16	52	48	440	20

CIJFER-WIJZER

208

Aantal culturen van lumbaal vocht in 2009: uit 5 van deze 208 culturen werd een bacteriële pathogeen geïsoleerd; 1 maal werd *Cryptococcus neoformans* gekweekt. HSV werd opgespoord in 159 stalen, waarvan 6 positief; Enterovirus werd opgespoord in 97 stalen, waarvan 27 positief.

dr. Kristien Van Vaerenbergh
053/72.41.69

Verdere info of vragen:

Laboratorium OLVZ Aalst, 1^{ste} verdieping
Editor: Lieve.Van.Hoovels@olvz-aalst.be
053/72.47.91
<http://www.olvz.be/>