

# Svær hæmolytisk anæmi og hepatitis som komplikation i forbindelse med infektion med Epstein-Barr-virus

Kristoffer Vogler & Lisbeth Samsø Schmidt

## KASUISTIK

Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V09170643

Primær infektion med Epstein-Barr-virus (EBV) vil hos større børn og voksne oftest vise sig som infektiøs mononukleose (IM) med symptomer som træthed, hals-smerter, feber og universel lymfeknudesvulst. Vi beskriver her et usædvanligt forløb af primær EBV-infektion hos en 15-årig pige med svær hæmolytisk anæmi, der var udløst af kuldeagglutininere, og kolestatisk hepatitis. Begge fænomener er sjældne, men dog kendte følger af primær infektion med EBV.

## SYGGEHISTORIE

En tidligere rask 15-årig pige blev indlagt efter en uge

med sygdomsfølelse, svingende feber, kvalme, ikterus og mørkfarvet urin. Hun havde hepatosplenomegali, men ingen lymfadenitis eller tonsillitis.

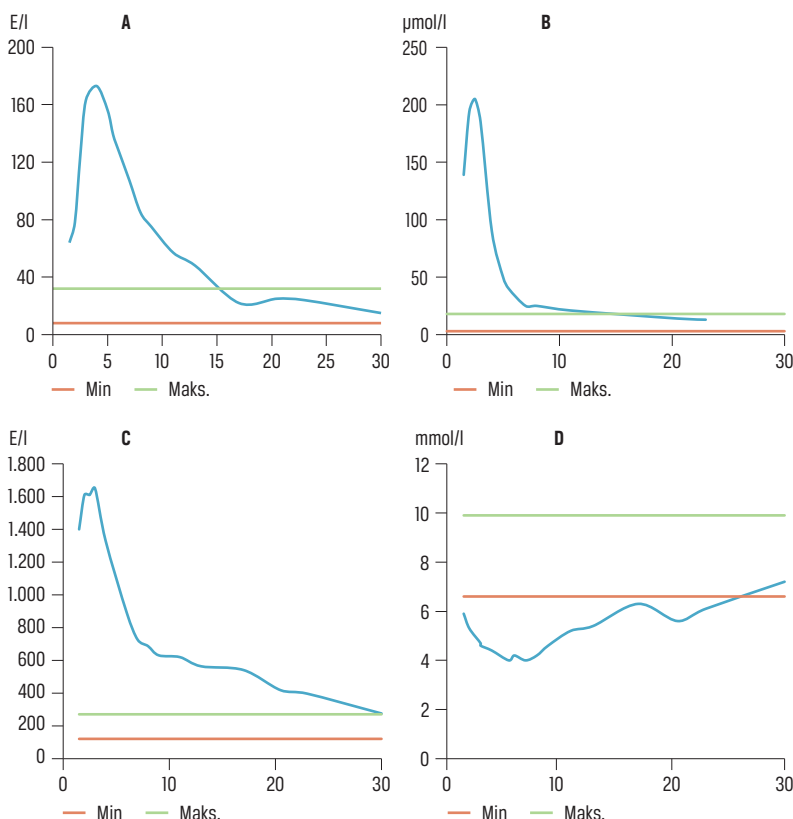
Blodprøver viste flg. koncentrationer: hæmoglobin 5,9 mmol/l, bilirubin 139 mikromol/l, haptoglobin < 0,08 g/l, retikulyocytter 49 mia./l, laktatdehydrogenase (LDH) 1.400 E/l, alanintransaminase (ALAT) 64 E/l, gammaglutamyltransferase (GGT) 173 E/l, international normaliseret ratio 1,4, C-reaktivt protein 63 mg/l og ferritin 1.620 mikrogram/l. Hun udviklede desuden diskret leukocytopeni (3,3 mia./l), neutropeni (0,8 mia./l) og trombocytopeni (137 mia./l). Der blev initialet observeret et fald i hæmoglobinniveauet (4,0 mmol/l) og en stigning i LDH-niveauet (1.650 E/l), ALAT-niveauet (173 E/l) og bilirubinniveauet (205 mikromol/l), heraf 75% konjugeret (**Figur 1**). Der var hæmaturi og let proteinuri. En ultralydskanning af abdomen viste splenomegali, ødem omkring en tyndvægget galdeblære uden konkrementer og forandringer i leveren, hvilket var foreneligt med hepatitis. På grund af den kliniske tilstand blev der påbegyndt sepsisbehandling.

Virusserologi viste negative hepatitis B-, hepatitis A- og cytomegalovirusantistoffer samt positiv EBV-viral kapsidantigen-immunglobulin (Ig)M og -IgG, og negativ EBV-nuklearantigen-IgG, hvilket var foreneligt med akut EBV-infektion. Perifert blodudstryk måtte gentages flere gange pga. agglutination, hvilket gav anledning til supplerende immunologiske undersøgelser, som viste en kuldeagglutinititer på 512 (referenceværdi: 0-64) samt en positiv *direct antiglobulin* (DAT)-test. DAT-testen var positiv for anti-C3d og negativ for anti-IgG, og der var desuden en positiv Donath-Landsteiners test. Tre uger senere var DAT-testen fortsat positiv, men denne gang positiv for både anti-C3d og anti-IgG, og kuldeagglutinititeren var faldet til 128.

Patienten blev skærmet imod kulde for at minimere agglutinationsreaktionen og det blev så vidt muligt undgået at give væske intravenøst. Ved udskrivelsen efter tre uger var hun i velbefindende, fraset udtalt træthed. ALAT- og bilirubinniveauerne var normaliserede, og hæmoglobinniveauet var stigende (**Figur 1**).

**FIGUR 1**

Udviklingen i niveauerne af alanintransaminase (A), bilirubin (B), laktatdehydrogenase (C) og hæmoglobin (D) fra indlæggelsesdagen og 30 dage frem. Normalintervallerne er anført.



## DISKUSSION

EBV-hepatitis er oftest en benign selvlimiterende tilstand, men kan være fulminant og i sjældne tilfælde fatal [1]. I en undersøgelse med 47 patienter med IM fandt man, at 93% havde forhøjet ALAT-niveau, og 83% havde forhøjet GGT-niveau, men kun 20% havde forhøjet bilirubinniveau (primært konjugeret), og kun 6% havde klinisk gulsot [2].

Hos patienten i sygehistorien var bilirubinniveau-forhøjelsen en følge af ikke blot kolestatisk hepatitis, men også en samtidig svær hæmolytisk anæmi. Hun opfyldte derimod ikke den klassiske triade af symptomer, som kendetegner IM (feber, faryngitis og lymfadenopati), hvilket gælder for omtrent halvdelen af patienterne med EBV-hepatitis [3]. Der var initialt ingen retikulocytstigning pga. en forbigående EBV-udløst knoglemarvspåvirkning.

En positiv Donath-Landsteiners test er ensbetydende med, at patienten havde Donath-Landsteiner-hæmolytisk anæmi, som også benævnes *paroxysmal cold haemoglobinuria* (PCH). PCH estimeres at udgøre 30-40% af de autoimmune hæmolytiske anæmier hos børn og udløses typisk af virusinfektioner [4]. Ved eksposition for kulde, typisk perifert i kroppen, binder Donath-Landsteiner-antistofferne til erythrocyterne, og når blodet genopvarmes centralt, udløser disse komplekser en komplementaktiveret hæmolyse.

Patienten havde initialt et kuldeagglutinintiter, som var højere (512) end normalt observeret ved PCH. Høje kuldeagglutinintitre typisk > 2.000 ses hyppigst ved *cold agglutinin disease*, der typisk ses hos voksne og sjældent hos børn, men som i lighed med PCH også kan udløses af EBV-infektion [4].

Autoimmun hæmolytisk anæmi som følge af EBV-infektion er oftest mild og forbigående, men anæmien kan være transfusionskrævende og kan medføre nyrepåvirkning sekundært til hæmoglobinuri. Prognosen er god, og de fleste bliver raske inden for en måned.

Kombinationen af hæmolytisk anæmi og hepatitis sekundært til EBV er beskrevet i enkelte tidligere tilfælde [5]. Sygehistorien illustrerer, at EBV-infektion er en vigtig differentialdiagnose hos unge patienter med pludseligt opstået ikterus uden galdevejsobstruktion, både med og uden klassiske mononukleosesymptomer.

## SUMMARY

Kristoffer Vogler & Lisbeth Samsø Schmidt:

Severe haemolytic anaemia and hepatitis in the course of Epstein-Barr virus infection

Ugeskr Læger 2018;180:V09170643

Epstein-Barr virus (EBV) is globally prevalent and in adolescents mostly observed as infectious mononucleosis. Abnormal liver blood tests are common, whereas more serious hepatitis is less prevalent. Autoimmune haemolytic

anaemia may also occur in the course of this infection. We report a case of a 15-year-old girl with cholestatic hepatitis and autoimmune haemolytic anaemia associated with EBV infection. The Donath-Landsteiner test was positive suggesting paroxysmal cold haemoglobinuria. She was treated with supportive care and discharged in recovery after three weeks.

**KORRESPONDANCE:** Kristoffer Vogler. E-mail: kristoffervogler@gmail.com

**ANTAGET:** 14. december 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 5. marts 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US acute liver failure study Group. *Digestive Dis Sci*, 2014;59:1630-7.
2. Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A et al. Epstein Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med* 2011;22:73-6.
3. Yang SI, Geong JH, Kim JY. Clinical characteristics of primary Epstein Barr virus hepatitis with elevation of alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyltransferase in children. *Yonsei Med J* 2014;55:107-12.
4. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev* 2008;22:1-15.
5. Malhotra V, Abraham T, Vesona J et al. Infectious mononucleosis with secondary cold agglutinin disease causing autoimmune haemolytic anaemia. *BMJ Case Rep* 2009;2009:bcr12.2008.1390.