

Manifestationer af Epstein-Barr-virusinfektion hos børn og unge

Kristoffer Vogler & Lisbeth Samsø Schmidt

STATUSARTIKEL

Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V09170644

På verdensplan er 90-95% af alle voksne seropositive for Epstein-Barr-virus (EBV). De fleste får virusset overført i løbet af barndommen, udvikler her en mild eller subklinisk infektion og bærer derefter virusset livslangt som en latent infektion i B-lymfocytterne [1]. Når primær EBV-infektion giver kliniske symptomer sker det oftest i form af infektiøs mononukleose (IM), og i modsætning til f.eks. herpes simplex-virus og varicella zoster-virus giver EBV kun sjældent anledning til sygdom som følge af reaktivering.

Da *Anthony Epstein* og *Yvonne Barr* i 1964 første gang så virusset, var det i et elektronmikroskop rettet mod celler, der var isoleret fra et Burkitts lymfom. Det var første gang man kunne påvise en sammenhæng mellem virus og cancer hos mennesket. Først et par år senere opdagede de sammenhængen mellem EBV og IM, da en laboratorieteknikker, som tidligere var testet negativ for EBV, fik sygdommen og efterfølgende blev testet positiv [2].

En gåde var blevet løst, og man har siden da lært meget mere om dette interessante virus. Med denne artikel ønsker vi at udbrede kendskabet til de mange forskellige kliniske manifestationer af primær EBV-infektion hos børn og unge og de komplikationer, som knytter sig hertil.

PATOFYSIOLOGI

EBV er et dobbeltstretet kappebærende DNA-virus, der tilhører herpesfamilien og også bærer navnet humant herpesvirus nr. 4. Virus udskilles i spyt i store mængder under akut infektion og intermitterer under den latente fase, hvilket vil sige livslangt, og overføres

ved dråbesmitte mellem individer, der er i tæt kontakt [3]. Inkubationstiden er 4-6 uger. Infektionen starter med invasion af orofaryngeale epitelceller og/eller B-lymfocytter, og virus udskilles igen, når disse går til grunde. Genomet koder for næsten 100 proteiner, der indgår i replikation og modulering af værtens immunsystem. EBV-infektion resulterer i både humeral og cellulær immunitet. En af de mekanismer, EBV anvender til at modulere værtens immunsystem, er at udtrykke proteiner, som modvirker inficerede B-cellers apoptose [4].

DIAGNOSTIK

Når primær EBV-infektion viser sig som klassisk mononukleose, kan diagnosen ofte stilles ud fra den kliniske tilstand alene. Ved behov for en mere sikker diagnostik eller ved de sjældnere manifestationer af primær infektion med EBV kan serologiske test dog være relevante.

Monospot er en hurtigstest til identifikation af heterofile antistoffer, som kan detekteres i første eller anden uge, men den kan være falsk positiv ved cytomegalovirus, parvovirus B19, hiv, leukæmi og lymfom. En mere specifik og sensitiv test er påvisning af EBV-viral-capsidantistoffer (VCA-immunglobulin (Ig)M og VCA-IgG). VCA-IgM er til stede tidligt i forløbet og forbliver positiv i uger, mens VCA-IgG er positiv tidligt i forløbet og forbliver positiv livslangt. EBV-nuklearantistof udvikles efter 1-6 måneder (**Tabel 1**) [5].

Undersøgelser for både heterofile antistoffer og specifikke antistoffer kan være falsk negative hos mindre børn. Således fandt *Horwitz et al* i en undersøgelse med 32 børn, der var under fire år og havde EBV-infektion, en betydelig lavere sensitivitet hos børnene under to år end hos børnene i alderen 2-4 år. I de to grupper fandtes heterofile antistoffer hos hhv. 27% og 76%, VCA-IgM hos hhv. 63% og 100% og VCA-IgG hos hhv. 46% og 76% [6]. I en tidligere undersøgelse fandt man en tilsvarende høj sensitivitet hos unge og voksne med EBV-infektion [7].

Lymfocytose, relativ lymfocytose (> 50%) og atypiske lymfocytter (> 10%) ses hyppigt hos patienter med EBV-infektion (**Figur 1**). Således fandt *Gao et al* atypiske lymfocytter (> 10%) hos 206 af 397 børn (52%) med verificeret EBV-infektion [8].

EBV-DNA kan desuden påvises med høj sensitivitet

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Epstein-Barr-virus (EBV) forbindes primært med sygdommen infektiøs mononukleose, men er også årsag til en lang række andre, mindre kendte kliniske tilstande og sygdomme hos børn og unge.
- ▶ EBV kan være udløsende faktor for bl.a. hæmolytisk anæmi, neurologiske tilstande og hæmofagocytisk lymfohistiocytose. Disse tilstande forekommer oftest uden samtidige tegn til infektiøs mononukleose.
- ▶ Diagnostik af alle former for EBV-infektion foretages bedst ved undersøgelse for EBV-antistoffer, evt. suppleret med polymerasekædereaktionsanalyse. Test for heterofile antistoffer er derimod usikker og ofte falsk negativ, især hos mindre børn.

og specificitet tidligt i forløbet ved polymerasekædereaktion (PCR) i blod, pleuravæske og spinalvæske [9]. Da der ligeledes vil være positiv EBV-PCR ved EBV-reakivering, kan det i tvivlstilfælde være nødvendigt at sammenholde resultatet med EBV-specifik serologi for at afgøre, om der er tale om en primærinfektion (Tabel 2).

PRIMÆRINFEKTION HOS MINDRE BØRN

Under primitive socioøkonomiske forhold, hvor spredning af smitte generelt har gode kår, er de fleste børn allerede smittede med EBV, når de når skolealderen. I den vestlige verden derimod gælder det kun for omtrent halvdelen af en årgang [10]. Hos de fleste småbørn er infektionen subklinisk, og når de har symptomer, ligner de ofte symptomerne på andre virusinfektioner. En gennemgang af journalerne for børn, der var indlagt med primær EBV-infektion, viste, at blandt 38 børn, som var under fem år, havde 55% rinoré og 40% udslæt [11]. Tilsvarende fandt man øvre luftvejs-symptomer i en screeningsundersøgelse med en gruppe ambulante behandlede børn under to år, men ingen betydende lymfeknudesvulster blandt de børn, som serologisk havde EBV-infektion [12].

Hos nyfødte vil maternelle antistoffer beskytte, men også hos mindre børn kan de være med til at mildne symptomerne [13]. En anden årsag til, at den primære infektion med EBV sjældnere diagnosticeres hos mindre børn, er muligvis, at de diagnostiske assays kan være falsk negative i denne aldersgruppe.

INFEKTIØS MONONUKLEOSE

IM er den mest almindelige og bedst kendte kliniske manifestation af primærinfektion med EBV. Sygdommen ses især hos børn over ti år og yngre voksne, men kan forekomme hos patienter i alle aldre. Den klassiske triade af symptomer består af feber, faryngitis og forstørrede lymfeknuder, men også træthed, hovedpine, milt- og leverforstørrelse ses ofte. Sjældnere forekommer der udslæt, petekier i ganen og periorbitale ødemer [11]. Feberen varer typisk 5-6 dage, men kan vare op til et par uger, og den samlede sygdomsvarighed er sjældent længere end en måned. Trætheden kan vare længere, men de fleste er tilbage på normalt aktivitetsniveau efter 2-3 måneder [10].

De fleste unge og voksne med IM (ca. 90%) har typisk en mild hepatitis med forhøjet leverenzymniveau, men kun få har nedsat leverfunktion i form af forhøjet international normaliseret ratio og intrahepatisk kolestase [14]. I en undersøgelse fandt man sjældnere leverpåvirkning hos mindre børn end hos større børn i form af alaninaminotransferaseforhøjelse hos hhv. 33% af 0-5-årige og 77% af 5-15-årige [11].

Udslæt ses relativt hyppigt, særligt hos de mindre børn, og kan antage mange former. Der er oftest tale

TABEL 1

Diagnostisk serologi ved Epstein-Barr-virus-infektion ifølge Statens Serum Institut [5].

Klinisk situation	Resultat		
	VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG
Ikke tidligere EBV-infektion	-	-	-
Primær infektion, tidlig fase	+/++	-/+	-
Primær infektion, sen fase	++	+/++	-
Tyder på primærinfektion, < 3 - 6 mdr. siden ^a	-	+/++	-
Tidligere infektion, > 3 - 6 mdr. siden	-	+/++	+/++
»Reaktivering«, klinisk betydning ukendt	+/++	+/++	+/++

EBNA = EBV-nuklearantistof; EBV = Epstein-Barr-virus; Ig = immunglobulin; VCA = viruskapsidantistof.

a) Kan dog sjældent ses ved tidligere infektion, hvor EBNA-IgG er tabt.

om et makulopapulært udslæt, men også urtikarielle udslæt, erythema multiforme og petekier forekommer [15]. Særligt kendt er det morbilliforme udslæt, som ses hos omtrent 90% af de patienter, som har mononukleose og indtager amoxicillin til behandling af en formodet bakteriel tonsillitis.

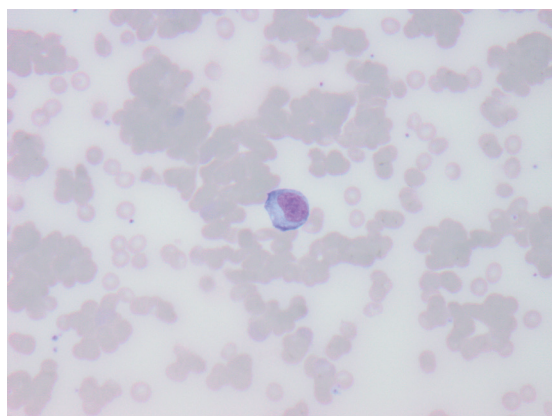
Fra omkring 40-årsalderen og frem bliver feberen og den almene påvirkning mere fremtrædende, og virus giver i højere grad leverpåvirkning [16, 17].

IM er en selvlimiterende infektion, og behandlingen er primært understøttende. Højdosis aciclovir reducerer udskillelsen af EBV, men påvirker ikke det kliniske forløb. Der er ingen evidens for effekt af kortikosteorid ved ukompliceret IM, og kortikosteorider kan øge risikoen for sekundære bakterielle infektioner [18].

Forstørrede tonsiller og en generel hævelse i svælget er en hyppig årsag til indlæggelse af patienter med IM, dels pga. nedsat føde- og væskeindtag, og dels pga. obstruktion af de øvre luftveje. I sjældne tilfælde kan luftvejsobstruktionen nødvendiggøre intubation, tonsillektomi eller trakeostomi [19, 20].

FIGUR 1

Atypisk lymfocyt i blodudstryg fra en patient med Epstein-Barr-virus-infektion.



En anden alvorlig, men yderst sjælden komplikation i forbindelse med IM er miltraktur, som vurderes at opstå hos under 0,5% af patienterne og sandsynligvis

endnu sjældnere hos børn [21]. Rupturen indtræffer hyppigst hos mænd under 30 år, typisk efter 2-3 ugers sygdom og oftest spontant uden noget erkendt traume [22]. Prognosen er god, hvis tilstanden opdages i tide, og ofte er konservativ behandling tilstrækkelig. Der er ingen klare evidensbaserede retningslinjer for, hvornår man sikkert kan genoptage fysisk aktivitet i tilfælde af splenomegali.

TABEL 2

Manifestationer af Epstein-Barr-virus-infektion med symptomer og diagnostik.

Manifestation	Symptomer	Diagnostik
EBV hos yngre børn	Feber Øvre luftvejs-symptomer Udslæt	EBV-specifikke antistoffer: kan være falsk negative EBV-PCR Lymfocytose Blodudstryk med atypiske lymfocytter
Infektøs mononukleose	Feber Halsbetændelse Forstørrede lymfeknuder Øvre luftvejs-obstruktion Synkebesvær Forstørret lever og/eller milt Udslæt Petekker i ganen	EBV-specifikke antistoffer Lymfocytose Evt. EBV-PCR
EBV-induceret hepatitis	Mavesmerter, Ikterus	Leverenzym GGT EBV-specifikke antistoffer Evt. EBV-PCR
Miltraktur	Mavesmerter Blegthed Shock	Abdominal ultralyd eller CT Hæmoglobin Lymfocytose Koagulationsstatus
Autoimmun hæmolytisk anæmi	Blegthed, hæmaturi, ikterus	Hæmoglobin LDH Bilirubin Haptoglobin Frit hæmoglobin EBV-specifikke antistoffer Evt. EBV-PCR
Hæmofagocytisk lymfohistiocytose	Vedvarende feber Forstørret lever og/eller milt Neurologiske symptomer	Pancytopeni, Ferritinkoncentration \geq 500 μ g/l Hypofibrinogenæmi, Hypertriglyceridæmi Hæmofagocytose i knoglemarv EBV-specifikke antistoffer Evt. EBV-PCR
Encefalitis	Bevidsthedspåvirkning, tremor, neurologiske udfald, generaliserede krampes	EBV-PCR i CSV EEG MR-skanning EBV-specifikke antistoffer

CSV = cerebrospinalvæske; EBV = Epstein-Barr-virus; GGT = gammaglutamyltransferase; LDH = laktatdehydrogenase; PCR = polymerasekædereaktion.

HÆMATOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE MANIFESTATIONER

Associationen mellem EBV og en række maligne tilstande som Burkitts lymfom, nasofaryngealt karcinom og Hodgkins lymfom er velbeskrevet. En stor dansk kohorteundersøgelse viste, at den relative risiko for at få EBV-associeret Hodgkins lymfom er fire gange højere i årene, der følger, efter at man har haft mononukleose [23]. EBV-infektion kan i øvrigt debutere med symptomer, som kan være svære at skelne fra leukæmi og lymfom, f.eks. trombocytopeni, neutropeni, aplastisk anæmi og udtalt adenitis.

Cytopeni ses ligeledes ved hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), som er et sjældent hyperinflammatorisk syndrom, der hyppigst er udløst af EBV og er karakteriseret ved makrofaghyperaktivering, overekspression af cytokiner og multiorgansvigt. Klinisk ses der feber, hepatosplenomegali, påvirkning af centralnervesystemet, lymfeknudesvulst og udslæt, og paraklinisk ses der pancytopeni, hepatitis, forhøjet ferritinniveau, hypertriglyceridemi og/eller hypofibrinogenæmi, og knoglemarven kan være karakteriseret ved hæmofagocytose [24].

HLH forekommer dels i en primær familiær form, dels i en sekundær form udløst af infektion, lymfomer, andre cancerformer eller immunsygdom (Tabel 3). I en stor retrospektiv undersøgelse, der blev udført i Japan, fandt man, at EBV var den udløsende årsag i 46% (130/277) af tilfældene af HLH blandt børn under 15 år [25].

Hos tredjedele af patienterne med den arvelige immunologiske sygdom *X-linked lymphoproliferative disease* (XLP) debuterer sygdommen før skolealderen med fulminant EBV-infektion, der fører til HLH [10]. XLP bør for at sikre tidlig diagnose indgå i differentialdiagnostiske overvejelser hos børn med svære manifestationer af EBV-infektion, også selvom de ikke opfylder kriterierne for HLH.

EBV-infektion kan hos patienter, der har fået organtransplantation, give anledning til *post-transplantation lymphoproliferative disorder*, som er en tilstand med høj morbiditet og mortalitet, hvor der sker en kraftig proliferation af EBV-inficerede lymfocytter. Risikoen er størst i det første år efter transplantationen og hos EBV-seronegative patienter, som har fået organer fra EBV-seropositive donorer [4].

TABEL 3

Andre tilstande associeret med Epstein-Barr-virus-infektion.

Manifestation	Diagnostik
Maligne sygdomme	Burkitts lymfom, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, T-cellelymfom, nasofaryngealt karcinom, ventrikeltumor
Neurologiske sygdomme	Cerebellitis, meningitis, transversel myelitis, facialisparese, opticusneuritis, Guillain-Barré-syndrom, <i>Alice in Wonderland</i> -syndrom
Hæmatologiske og immunologiske tilstande	Aplastisk anæmi, leukopeni, immunmediert trombocytopeni, <i>post-transplantation lymphoproliferative disorder</i> , hæmofagocytisk lymfohistiocytose ^a , autoimmun hæmolytisk anæmi ^a

a) Se også Tabel 2.

Autoimmun hæmolytisk anæmi i association med EBV har almindeligvis et mildt forløb, men kan i sjældne tilfælde udvikles til alvorlig anæmi og kan bl.a. forårsage dialysekrævende nyresvigt som følge af frit hæmoglobins skadevirkning i nyrene [26]. Hos børn er der hyppigst tale om paroksysk kuldehæmoglobi-nuri, hvor eksposition for kulde perifert i kroppen bin-der antistofferne til erythrocyterne, og når blodet gen-opvarmes centralt udløser disse komplekser en komplementaktiveret hæmolyse.

NEUROLOGISKE MANIFESTATIONER

Hovedpine og træthed er almindeligt forekommende symptomer ved primær EBV-infektion, men svær affek-tion af centralnervesystemet ses kun sjældent. I en re-trospektiv undersøgelse med 194 børn, der var indlagt med EBV-infektion over en periode på fem år, fandt man ti tilfælde af alvorlige neurologiske lidelser (ca. 5%), primært i form af encefalitis [27]. EBV-infektion kan dog involvere alle dele af nervesystemet og således også give cerebellitis, meningitis, transversel myelitis, facialisparesse, opticusneuritis, Guillain-Barré-syndrom og *Alice in Wonderland*-syndrom. Neurologiske sympto-mer er udtryk for både infektiøse og immunologiske mekanismer.

EBV rapporteres at være årsag til 5-10% af alle en-cefalitistilfælde hos børn [28, 29] og er i en retrospek-tiv undersøgelse med 154 patienter med Guillain-Barré-syndrom identificeret som årsag i 10% af tilfældene [30].

Hos patienter, hvor EBV-infektion primært viser sig som neurologisk sygdom, finder man kun sjældent de klassiske symptomer på mononukleose. På baggrund af to publicerede undersøgelser med børn med EBV-associeret encefalitis kan det estimeres, at feber fore-kommer hos 60-80%, faryngitis hos 20% og forstørrede lymfeknuder hos 10-20% i denne gruppe [28, 29].

KONKLUSION

Epstein-Barr-virus er et af de bedst undersøgte virus og blev som det første virus associeret med cancer i men-sket for et halvt århundrede siden. Man har siden da været i stand til at forbinde EBV med en lang række kli-niske tilstande.

Vi håber, at vi med denne gennemgang har bidraget til et øget kendskab til disse tilstande, som i mange til-fælde forekommer uden de klassiske symptomer på IM.

SUMMARY

Kristoffer Vogler & Lisbeth Samsø Schmidt:

Clinical manifestations of Epstein-Barr virus infection in children and adolescents

Ugeskr Læger 2018;180:V09170644

The most commonly known clinical manifestation of primary Epstein-Barr virus infection is infectious mononucleosis. In

this review we cover the diagnostics and basic pathophysiology of Epstein-Barr virus infection and present the many clinical manifestations of the virus, including less well-known diseases such as hepatitis, auto-immune haemolytic anaemia, and neurological and immunological diseases. Our aim is to strengthen the clinicians' awareness and understanding of these conditions in order to improve diagnostics and avoid delay of treatment.

KORRESPONDANCE: Kristoffer Vogler.

E-mail: kristoffervogler@gmail.com

ANTAGET: 7. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgæn-gelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Sumaya CV. Primary Epstein-Barr virus infections in children. *Pediatrics* 1977;59:16-21.
- Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology* 2015;27:4.
- Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
- Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2006;1:375-404.
- Statens Seruminstitut. <https://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/200-299/205.aspx> (17. feb 2018).
- Horwitz CA, Henle W, Henle G et al. Clinical and laboratory evaluation of infants and children with Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis: report of 32 patients (aged 10-48 months). *Blood* 1981;57:933-8.
- Horwitz CA, Henle W, Ward PC et al. Heterophil-negative infectious mononucleosis and mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 1977;63:947-57.
- Gao LW, Xie ZD, Shen KL et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China. *World J Pediatr* 2011;7:45-9.
- Jiang SY, Yang JW, Jiang H et al. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing infectious mononucleosis in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2016;88:871-6.
- Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993-2000.
- Topp SK, Rosenfeldt V, von Linstow ML et al. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:908-14.
- Fleisher G, Henle W, Henle G et al. Primary infection with Epstein-Barr virus in infants in the United States: clinical and serologic observations. *J Infect Dis* 1979;139:553-8.
- Chan KH, Tam JS, Peiris JS et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infancy. *J Clin Virol* 2001;21:57-62.
- Kofteridis DP, Koulentaki M, George Samonis et al. Epstein Barr Virus hepatitis. *Eur J Intern Med* 2011;22:73-6.
- Di Lernia V, Mansouri Y. Epstein-Barr virus and skin manifestations in childhood. *Int J Dermatol* 2013;52:1177-84.
- Auwaerter PG. Infectious mononucleosis in middle age. *JAMA* 1999;281:454-9.
- Horwitz CA, Henle W, Henle G et al. Infectious mononucleosis in patients aged 40 to 72 years: report of 27 cases, including 3 without heterophil-antibody responses. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:256-62.
- Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD00440.
- Wohl D, Isaacson J. Airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Ear Nose Throat J* 1995;74:630-8.
- Ganzel TM, Goldman JL, Padhya TA. Otolaryngologic clinical patterns in pediatric infectious mononucleosis. *Am J Otolaryngol* 1996;17:397-400.
- Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:263-8.
- Bartlett A, Williams R, Hilton M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: a systematic review of published case reports. *Injury* 2016;47:531-8.
- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1324-32.
- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes – an update. *Blood Rev* 2014;28:135-42.
- Ishii E, Ohga S, Imashuku S et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86:58-65.
- Brkovic N, Jørgensen KR, Rosenbæk JB et al. Akut nyresvigt og hæmolytisk anæmi efter infektiøs mononukleose. *Ugeskr Læger* 2015;177:V07150609.

27. Mazur-Melewska K, Breńska I, Jorczyk-Potoczna K et al. Neurologic complications caused by Epstein-Barr virus in pediatric patients. *J Child Neurol* 2016;31:700-8.
28. Domachowska JB, Cunningham CK, Cummings DL et al. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:871-5.
29. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 2006;21:384-91.
30. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110-5.