

EPSTEIN-BARR VIRUS OG MALIGNITET

Obligatorisk prosjektoppgave
ved det medisinske fakultetet i Oslo.
Litteraturstudie.

Ved Ingunn Roth Bosåen
2006-04-04
Veileder Bjørn Myrvang

Universitetet i Oslo

INNHALDSFORTEGNELSE

Abstract		s.3
1.0 Innledning	s.3	
1.1 Oppgavetekst	s.3	
1.2 Avgrensning/presisering	s.3	
2.0 Metode		s.4
3.0 Resultater	s.4	
3.1 Hvordan viruset ble oppdaget	s.4	
3.2 Hvordan viruset spres		s.4
3.3 Hvordan viruset virker		s.5
3.4 Diagnose av primær infeksjon	s.5	
3.5 Infeksiøs mononukleose	s.6	
3.6 Alvorlige manifestasjoner og komplikasjoner	s.7	
3.7 Epstein-Barr virus-assosiert lymfoproliferative sykdommer	s.8	
3.7.1 Burkitt`s lymfom		s.9
3.7.2 Hodgkin`s sykdom		s.11
3.7.3 Duncan`s syndrom		s.12
3.7.4 Nasofaryngeal karsinom		s.12
3.7.5 Cancer i ventrikkelen	s.13	
3.7.6 T-celle lymfomer og andre maligne tilstander		s.13
3.7.7 Lymfoproliferativ sykdom hos immunsupprimerte	s.13	
3.8 Behandling av Epstein-Barr virus positiv tumor		s.14
4.0 Konklusjon		s.15
Referanser		s.16

EPSTEIN-BARR VIRUS OG MALIGNITET

ABSTRACT

Epstein-Barr virus (EBV) infection is extremely common worldwide. Although primary EBV infection is best known in adolescent and young adults, infection occurs more commonly in children, usually without recognizable symptoms, and may also affect older persons. An EBV infection can vary from mild symptoms to a life threatening disease in immunocompromised patients. EBV infection not only causes heterophile-positive infectious mononucleosis, but can also present in a number of other ways. Between 1% and 15% of transplant recipients develop EBV-associated lymphoproliferative disease. AIDS patients may develop lymphomas associated with EBV infection. But individuals without AIDS can develop Burkitt's lymphomas and Hodgkin's lymphomas which contain EBV DNA. Since the number of immunocompromised patients is increasing and since almost everybody is infected with the EBV worldwide it is important to develop some kind of therapy. Today trials are testing different kinds of therapies with the aim of reducing the infection and to create immunity.

1.0 INNLEDNING

1.1 Oppgavetekst

Oppgaveteksten ble formulert i samarbeid med veileder Bjørn Myrvang.

TEMA: Epstein-Barr virus (EBV) og malignitet.

TYPE: Litteraturstudie.

HENSIKT: Gjennomgått infeksjon med EBV er satt i forbindelse med senere utvikling av flere kreftformer. Jeg ønsker å finne ut mer om EBV og sammenhengen mellom viruset og kreft.

1.2 Avgrensning/presisering

Jeg hadde i utgangspunktet tenkt å skrive en oppgave om EBV, men Bjørn Myrvang mente det var bedre å avgrense oppgaven. Jeg valgte da å skrive om EBV og dets sammenheng med kreft. I oppgavens første del beskrives EBV, hvordan det ble oppdaget, hvordan viruset spres, hvilke sykdommer det gir og hvordan viruset kan forårsake sykdom og spesielt maligne sykdommer. I oppgavens andre del tar jeg for meg de ulike kreftformer som EBV er assosiert med.

2.0 METODE

Når jeg skulle hente frem litteratur til oppgaven søkte jeg i PubMed og i Cochrane databasene. Søkene mine var: " Epstein-Barr virus", " Epstein-Barr virus AND cancer", Epstein-Barr virus AND lymphoproliferative diseases", Epstein-Barr virus AND neoplasms" og "Epstein-Barr virus AND malignity". Aktuell litteraturmengde ble veldig omfattende, så jeg valgte ut noen artikler. Jeg henviser til referanselisten. Jeg søkte også i Tidsskriftet for den norske legeförening. Her fant jeg en artikkel som ble aktuell for min oppgave; "Hva er egentlig Hodgkins sykdom? A.F Abrahamsen Tidsskr Nor Lægefören 2000;120:2788-90". De mest relevante artiklene for min oppgave fant jeg i "The Journal of the International Herpes Management Forum. Volume 7 Number 3 Oct 2000.". "Recommendation from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting" og i "The Herpes Monitor. Vol 3. No 3. Nov 2003."

3.0 RESULTATER

3.1 HVORDAN VIRUSET BLE OPPDAGET

I 1961 rapporterte kirurgen Denis Burkitt sine forskningsresultater fra Uganda til Middelsex Hospital Medical School i Storbritania. Han hadde funnet at tilfeller av en spesiell type tumor hos afrikanske barn hadde en geografisk utbredelse som fulgte nedbørs- og temperaturmønster (1). Sykdommen ble raskt kjent som Burkitts lymfom. I deler av Afrika og Papua Ny Guinea rammer den 8 av 100 000 barn.

Tre forskere; M.A. Epstein, Y.M. Barr og B.G. Achong begynte straks å lete etter et mulig virus som kunne være årsaken til denne krefttypen i Uganda.

Ved hjelp av elektronmikroskop identifiserte de i 1964 et tidligere ukjent medlem av herpesvirus familien. Dette viruset ble kalt Epstein-Barr virus, oppkalt etter to av forskerne. EBV er medlem av lymfocryptovirus genus som er et virus nært beslektet til gamma herpesvirus familien. EBV var det første herpesvirus som ble fullstendig klonet og sekvensert. EBV er mest utbredt av herpesvirus (1).

3.2 HVORDAN VIRUSET SPRES

EBV overføres som oftest via saliva, men i enkelte tilfeller kan overføring også skje gjennom blodtransfusjon og transplantasjon. Seksuell smitte er en annen mulig smitteåte.

Inkubasjonstiden for EBV infeksjon varierer mellom 30 og 90 dager (2).

Serologiske undersøkelser tyder på at mer enn 90 % av den voksne befolkning i alle verdensdeler, uavhengig av rase, har antistoffer mot EBV(3), og således har vært eksponert for viruset. De fleste gjennomgår EBV-infeksjon i barndommen uten eller med beskjedne symptomer. Etter smitte forblir personen en livslang bærer av viruset uten at viruset gir sykdomssymptomer av noe slag. Men i spesielle tilfeller kan viruset reaktiveres og gi alvorlig sykdom.

I utviklingsland forekommer primær infeksjon oftest i tidlige barneår og smitten skjer mest sannsynlig fra mor. I industriland derimot oppstår den primære infeksjon oftest i ungdomsalder eller i voksen alder (4).

3.3 HVORDAN VIRUSET VIRKER

EBV har følgende fire viktige biologiske karakteristika:

- Replikasjon i epitelceller
 - o Epitelceller i orofarynx og spyttkjertler (og i genitalia) er det primære sted for EBV smitte og virusreplikasjon. Mengder av virus slippes ut fra spyttkjertlene til saliva og muliggjør spredning av viruset til andre personer.
- Evne til å infisere B-lymfocytter
 - o Den vanlige oppfatning er at B-lymfocytene blir infisert ved passasje gjennom lymfatisk vev i orofarynx i nærheten av det infiserte epitel.
- Transformere infiserte B-celler
- Persistere i en smittet vert ved å etablere latens i B-celler
 - o Latensen tillater det virale DNA til å persistere uten å uttrykke protein som mål for en immunrespons. Ved jevne mellomrom kan det latente genom bli aktivert til å produsere infeksjøs virioner.

EBV er et onkogen herpesvirus. De infiserte B-cellene transformeres og kan proliferere ubegrenset (5). Denne proliferasjonen kontrolleres normalt av immunsystemet. Ved nedsatt immunforsvar, begrenses ikke proliferasjonen av EBV infiserte B-celler, og resultatet kan bli lymfoproliferativ sykdom. Det gjelder pasienter med medfødt eller ervervet redusert immunforsvar (6).

3.4 DIAGNOSE AV PRIMÆR INFEKSJON

Mononukleose er en akutt infeksjøs sykdom forårsaket av EBV. Klinisk karakteriseres sykdommen ved halsaffeksjon, feber, lymfeknutesvulst og forstørret milt og lever. Symptomatologien kan imidlertid variere, og en rekke alvorlige komplikasjoner kan opptre.

Diagnostisering av infeksjøs mononukleose skjer på grunnlag av kliniske funn samt hematologiske og/eller serologiske undersøkelser. Absolutt lymfocytose med en økning av

atypiske store aktiverte T lymfocytter (mer enn 5%) i sirkulerende blod, kombinert med påvisning av heterofile antistoffer er som regel nok for verifisering av primær EBV infeksjon (7). Hos små barn under 4 år kan det være færre enn 50% som utvikler disse antistoffene. Ved fravær av heterofile antistoffer eller ved atypiske sykdomsbilder kan man i sjeldne tilfeller supplere med virusspesifikke antistoffundersøkelser mot EBV (7).

I Norge benyttes serologiske hurtigtester til påvisning av heterofile antistoffer ved infeksjons mononukleose. Dette skjer på legekontorer og i klinisk-kjemiske laboratorier. De heterofile antistoffene er av IgM-klasse og agglutinerer overflateantigener som finnes på erythrocytter fra ulike pattedyr. I dag bruker de fleste testene rensset bovint heterofilt erythrocyttantigen koblet til en matriks. Rensset heterofilt erythrocyttantigen bindes enten til lateks (agglutinasjonstester) eller til en membran (immunkromatografiske metoder). Hos de fleste testene er sensitivitet og spesifisitet knyttet opp mot EBV-spesifikke antistofftester. (7).

3.5 INFEKSIØS MONONUKLEOSE

Infeksiøs mononukleose oppstår som resultat av primær infeksjon med EBV. Når primær smitte ikke skjer før andre tiår i livet eller senere, vil symptomer på infeksiøs mononukleose være tilstede i ca 50% av tilfellene (8). Selv om mononukleose generelt er en selvbegrensende sykdom, er den ikke alltid en triviell sykdom. Symptomer med tretthet og sykdomsfølelse kan forstyrre skolegang for uker eller måneder, og komplikasjoner kan variere fra mild hepatitt til hemolytisk anemi med trombocytopeni og alvorlig nevrologisk sykdom (9).

Halsplager og svelgproblemer pga tonsillitt er det vanligste presenterende symptom. Denne tonsillitten varierer fra mild til alvorlig. Noen pasienter har sterk hodepine. 80% av pasientene får feber mellom 37.5-41°C som varer mellom 1-6 uker. Nesten alle får forstørrede, ømme cervikale lymfeknuter. Hudutslett sees hos 10% av pasientene, oftest hos pasienter som har fått antibiotisk behandling med ampicillin eller amoxicillin som det selvsagt ikke er indikasjon for å gi ved EBV-infeksjon.

Etter som infeksjonen sprer seg, kan mange organer vise tegn eller symptomer på patologi. Lymfocytinfiltrasjon til sentralnervesystemet kan forekomme på hvilket som helst tidspunkt. Symptomatisk meningitt eller diffus meningoencefalitt er sjelden og opptrer kun hos 1 - 2% av pasienter. Leveraffeksjon er hyppig. ALAT og ASAT kan være forhøyet. Enkelte kan ha mild ikterus. Kolestatisk hepatitt med periportal lymfoid infiltrasjon er det dominerende histologiske funnet. Patologisk elektrokardiogram sees hos 10% av pasientene. Hilusadenitt og interstitiell pneumoni sees på røntgen hos rundt 10% av pasienter, til tross for manglende symptomer på luftveisinfeksjon. Histologiske funn viser peribronkal lymfoid infiltrat.

Gastrointestinale manifestasjoner og nyresvikt er sjeldne ved infeksiøs mononukleose. Hematologiske forandringer er obligat. 90% av pasienter har en absolutt lymfocytose med betydelig økning av CD8+ T lymfocytter og natural killer (NK) celler. Granulocytopeni og trombocytopeni eller hemolytisk anemi forekommer hos 5- 20% av pasientene. På grunn av polyklonal aktivering av B lymfocytter kan det være stor immunoglobulin produksjon som medfører økt immunoglobulin konsentrasjon i serum.

Flere andre mikrober kan gi kliniske symptomer som ligner på symptomene ved infeksiøs mononukleose slik som CMV-infeksjon, HIV infeksjon, adenoviral infeksjon, streptokokkinfeksjon, primær herpes simplex virus type 1 (HSV-1), toksoplasmose og Klamydia (9).

3.6 ALVORLIGE MANIFESTASJONER OG KOMPLIKASJONER

Ved infeksjøs mononukleose er man som regel frisk etter 1-26 uker fra sykdommen starter. Det kan oppstå alvorlige manifestasjoner og komplikasjoner av varierende grad etter sykdommen. En vanlig alvorlig manifestasjon er respirasjonsbesvær og vansker med inntak av føde. Dette skyldes at tonsiller og andre strukturer i svelget hovner opp. Postinfeksjøs tretthet er en ikke helt sjelden komplikasjon. Milten kan sprekke som følge av at støttevevet blir svakt på grunn av lymfoid infiltrasjon i kapselen og miltens trabekel. Hos pasienter med redusert immunforsvar kan bilateral interstitielle infiltrater forårsake hypoksi. Autoantistoff-indusert trombocytopeni og blødninger sekundært til disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) har blitt registrert hos noen pasienter med infeksjøs mononukleose. Alvorlig hepatitt og leversvikt kan opptre hos barn under ti år men kun hos svært få. Sekundære bakterielle infeksjoner er sjeldne. Samtidig B-hemolytisk streptokokkinfeksjon kan forverre tonsilitt og faryngitt ved infeksjøs mononukleose. Det er økt risiko for sekundær infeksjon hos pasienter med nøytropeni. Død som følge av *Stafylococcus aureus* eller streptokokk sepsis er blitt beskrevet og kan være vanskelig å diagnostisere på grunn av vedvarende virusassosiert feber ved vanlig infeksjøs mononukleose.

Nevrologiske komplikasjoner ved mononukleose inkluderer encefalitt, myelitt og polynevritt. Komplikasjoner som bekymrer er meningoencefalitt med epileptiske anfall selv om prognosen ofte er god. Eldre og yngre barn har en dårligere prognose når det gjelder EBV encefalitt (10). Den mest effektive diagnostiske undersøkelsen er EBV-PCR av spinalvæsken. Som antiviral behandling har man forsøkt acyklovir, men det har aldri vært påvist at denne behandlingen har effekt på sentralnervøse manifestasjoner. Alvorlige komplikasjoner, sekveler og død er sjeldne (11).

3.7 EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOSIERT LYMFOPROLIFERATIVE SYKDOMMER

Etter oppdagelsen av EBV i tumorceller i biopsier fra Burkitt's lymfomer, er EBV blitt assosiert med en rekke andre kreftformer hos mennesker som nasofaryngeal karsinom, Hodgkin's sykdom, Duncan's syndrom, ulike kreftformer i ventrikkelen og T-celle lymfomer og lymfoproliferative sykdommer hos immunsupprimerte individer. Transplanterte pasienter har økt risiko for utvikling av sykdom med viruset. Mellom 1-3% av benmargs- eller nyretransplanterte, 2% -15% av levertransplanterte og 5% - 15% av hjertetransplanterte utvikler EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom (11,12). Risiko for utvikling av sykdom

øker dersom pasienten er EBV seronegativ før transplantasjonen og samtidig har cytomegalovirus sykdom (13,14). AIDS pasienter med redusert immunforsvar lider ofte under "oral hairy leukoplakia". Dette er en tilstand som involverer et flertalls replikasjoner av EBV i celler på tungeoverflaten (15).

Insidensen av EBV assosiert lymfoproliferativ sykdom øker som følge av at andelen av personer med redusert immunforsvar øker. I tillegg lever de som blir transplantert lengre som følge av bedre oppfølging etter transplantasjon. Pasienter med primært og sekundært redusert immunforsvar lever også lengre som følge av bedre pleiebehandling.

Til tross for den store utbredelsen av EBV er det bare en liten andel av de som har viruset latent som utvikler kliniske symptomer på sykdommer assosiert med viruset. For disse individene synes sykdomsbilde å være påvirket av en kombinasjon av faktorer. Disse faktorene er; alder ved primær EBV smitte, personens immunstatus og miljøfaktorer. I tillegg spiller genetiske-, sosiale- og geografiske faktorer inn. Virusets evne til å forårsake ubegrenset in vitro proliferasjon av B-lymfocytter og transformere de til permanent voksende lymfoblastoide cellerrekker er en prosess som kalles udødeliggjøring (7). Dette er den prinsipielle biologiske aktiviteten til EBV som ligger til grunn for dets rolle for patogenesen av lymfoproliferative sykdommer. Den presise rolle til EBV i disse sykdommene forblir uklar. Nylig er det blitt oppdaget at EBV hos pasienter med Burkitt's lymfom mest trolig har en lignende funksjon som Humant papillomavirus og dets sammenheng med cervixcancer. EBV integreres på samme måte i cellers DNA og forstyrrer den normale cellereguleringen. Normalt vil skadede celler destrueres ved apoptose eller repareres ved hjelp av tumor suppressor gener. EBV integrert i DNA vil produsere proteiner som hemmer tumor suppressor gener og dermed den normale reguleringen. Den skadede cellen vil fortsette å proliferere og det utvikles en tumor. Den presise rollen til EBV i disse sykdommene er fremdeles ikke helt kartlagt, men dets onkogene potensiale kan bli sett i studier hvor viruset smitter menneskets B-lymfocytter og transformerer de til permanent voksende lymfoblastoide cellerrekker (7).

3.7.1 Burkitt's Lymfom

I 1958 beskrev Dennis Burkitt en type cancer som rammet barn i Afrika rundt ekvator. Sykdommen ble kalt Burkitt's lymfom. I 1960 årene ble det påvist at pasienter med Burkitt's lymfom hadde høyere antistoff titer av Epstein-Barr virus antigen i forhold til kontrollgruppen. I sub-Sahara i Afrika er Burkitt's lymfom den mest vanlige maligne sykdom hos yngre barn med en insidens på 8-10 tilfeller per 100 000 per år.

Burkitt's lymfom er cancer i det lymfatiske system som forekommer hos barn og hos HIV-infiserte personer. Cancellene har karakteristiske kromosomforandringer som fører til at gen produseres i store mengder. Risikoen for utvikling av sykdommen er størst rundt ekvator hvor forekomsten av malaria er stor. Burkitt's lymfom tror man kommer etter tidlig smitte av EBV hvor det produseres store mengder infiserte B-lymfocytter. Malaria smitte kan videre øke antallet B-lymfocytter på grunn av dets mitogeniske egenskaper og dets evne til å redusere EBV-spesifikke T-celle immunitet. Den etterfølgende translokalisasjon assosiert med Burkitt's lymfom som resulterer i onkogen aktivering antar man oppstår tilfeldig, men dess større andel av B-lymfocytter øker sjansen for at dette skal skje. Dessuten er Burkitt's lymfom en vanlig årsak til lymfomer hos AIDS pasienter (5). Hos pasienter med lymfom og AIDS inneholder mellom 15-20% av disse EBV DNA. Mens det hos pasienter nær ekvator inneholder nær 90% EBV DNA og sykdommen er assosiert med *Plasmodium falciparum*

malaria (1). Forskere hevder at i områder med Burkitt`s lymfom vil sykdommen redusere pasientenes immunforsvar og disse vil lettere angripes av malaria.

Diagnostisk utredning ved mistanke om Burkitt`s lymfom hos pasient under 60 år:

Lymfeknutebiopsi:

- ⊗ En del av lymfeknutebiopsien sendes ufiksert til Laboratorium for Cytogenetikk.
- ⊗ En del av lymfeknutebiopsien sendes ufiksert til lokal avdeling for Patologi for immunfenotyping og nedfrysing.
- ⊗ En del av lymfeknutebiopsien formalinfixeres og sendes lokal avdeling for Patologi.

Benmargsprøve:

- Benmargsaspirat og benmargsbiopsi er obligatorisk.
- Ved mistanke om benmargsaffeksjon sendes ufiksert benmargsaspirat til Laboratorium for Cytogenetikk, avdeling for Patologi, Det Norske Radiumhospital, for cytogenetisk undersøkelse.
- Ved benmargsaffeksjon sendes blod og benmargsaspirat til adekvat fungerende laboratorium for immunfenotyping ved flowcytometri
- Det bør også sendes blod og/eller benmarg for molekylærgenetisk undersøkelse.

Øvrig utredning:

Øvrig undersøkelse følger vanlige retningslinjer for lymfom/leukemiutredning.

Spesielt viktig er:

- CT thorax /mediastinum ved T-cellessykdom.
- Spinalvæskeundersøkelse med celletelling, morfologisk og eventuelt immunfenotypisk undersøkelse av cellene ved første intraspinale profylaksebehandling.
- LDH.
- Virusserologi: EBV, CMV, HIV, HBV, HCV.
- Blodprøver ved behandlingsstart med tanke på utvikling av tumor lyse-syndrom.
- Ved mistanke om sykdommen bør regionsykehus kontaktes umiddelbart med tanke på overføring til øyeblikkelig-hjelp utredning og behandlingsstart.

Behandling:

For behandlingsvalget er det helt avgjørende med en mest mulig fullstendig morfologisk, immunologisk og cytogenetisk karakterisering av tumorcellene.

Burkitt lymfom er ofte meget rasktvoksende. Rask utredning med behandlingsstart i løpet av 1-2 døgn kan være vesentlig for å redde pasienter med stor tumormasse. Ved Burkitt lymfom foreligger det ofte en meget rask behandlingsrespons og dermed høy risiko for utvikling av tumor lyse-syndrom. Så snart diagnosen er klar, bør pasienten hydreres, få tilførsel av NaHCO₃ til diuresen blir alkalisk, og få allopurinol eller rasburicase.

Diagnosen Burkitt`s lymfom defineres ved spesiell lymfoblastmorfologi (dypt basofilt cytoplasma, vakuoler, FAB L3), immunfenotype som modne B-celler (CD19+, CD22+, CD79α+, CD20+, TdT-, CD34-, SmIg+) og oftest karakteristisk karyotype: t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(q12;q24) eller t(8;22)(q24;q11).

Behandlingsvalget avhenger av om det foreligger komplett reseksjon etter kirurgi eller ikke komplett reseksjon, om det er ekstraabdominal eller abdominal sykdom, LD-nivå og om det er benmarg/CNS/skjelettaffeksjon. Behandlingen består av forbehandling med ulike cytostatika,

blokker med ulike cytostatika og eventuelt høydosebehandling med autolog stamcellestøtte alt ettersom grad av sykdom (16).

3.7.2 Hodgkin's sykdom

Hodgkin's sykdom sees over hele verden, men forekommer i større grad i vesten hvor den er den mest vanlige maligne lymfom. Insidensen av Hodgkin`s sykdom er 1-3/100000 per år på verdensbasis.

Hodgkins sykdom er i motsetning til de fleste andre maligne lymfomer en tumor av cytokinproduserende og cytokinresponderende celler. Det er påvist en rekke cytokiner som har betydning for sykdommens utvikling og det histologiske og kliniske sykdomsbilde. Rundt 700 mennesker i Norge rammes hvert år av lymfekreft. Av disse er det cirka 85 som får Hodgkins mens resten får NonHodgkins.

Symptomer på lymfekreft er nattesvette, feber, vekttap, smerter avhengig av hvor sykdommen er lokalisert, hoste eller pustebesvær, økt tendens til infeksjoner, økt blødningstendens, forstørret lymfeknuter på hals, i aksille eller i lysken og forstørret milt. Diagnosen gis ved lymfeknutebiopsi. Behandlingen består av cellegift og strålebehandling som kombineres. Type cellegift og antall kurer kan variere og avhenger av sykdommens stadium, pasientens alder og om det er andre faktorer av betydning som spiller inn. Behandlingsresultatene er svært gode. (17)

En sammenheng mellom EBV smitte og Hodgkin's sykdom, en B celle lymfom, ble først foreslått ved serologiske studier. Etter hvert viste analyser av vev fra pasienter med Hodgkin's sykdom tilstedeværelse av EBV DNA, RNA og proteiner i 20-40% av tilfellene. Mellom 40-60% av tumorer fra pasienter i USA med Hodgkin`s lymfom inneholder EBV DNA i Reed-Sternberg celler. Oppdagelsen i 1987 av EBV-genom og genprodukter i Reed-Sternberg- og Hodgkin-celler som er de egentlige neoplastiske cellene, var et molekylært gjennombrudd for en viral etiologi ved Hodgkins sykdom. Med flere forskjellige teknikker kunne man vise at hos over 50 % av pasienter med Hodgkins sykdom er EBV en viktig etiologisk faktor. Men etiologien til Hodgkin`s sykdom er ikke fullstendig kartlagt, men avhenger av histopatologi, alder ved diagnose, kjønn, sosioøkonomisk status og geografisk område. Dessuten er det noen pasienter med denne sykdommen som har EBV-negative tumorceller.

Undersøkelser med immunhistokjemi har påvist ekspresjon av latent membranprotein 1 (LMP1) i 50 - 90 % av Reed-Sternberg-cellene ved EBV-positiv Hodgkins sykdom. Latent membranprotein 1 er kjent for evnen til å indusere celletransformasjon og virke antiapoptotisk. Man har derfor vurdert om EBV gjennom latent membranprotein 1 kan være involvert i patogenesen for Hodgkins sykdom. Det har blitt foreslått at de individene som viser kliniske manifestasjoner av akutt mononukleose har en tre - til firedoblet økt risiko for å utvikle Hodgkin's sykdom (3). Infeksiøs mononukleose er assosiert med økt risiko for utvikling av EBV-positiv Hodgkin`s sykdom hos unge voksne hvor median induksjons-latens intervall fra diagnosen av infeksiøs mononukleose til diagnosen av EBV-positiv Hodgkin`s sykdom er estimert til å være 4 til 5 år. Men den økte risikoen for EBV-positiv Hodgkin`s sykdom fortsetter å være forhøyet over tiår på grunn av EBVs evne til å ligge latent hos verten. (20)

I 1997 ble det påvist identisk immunoglobulin-rearrangering i tumorcellene som beviser at disse cellene stammer fra en enkelt transformert B-celle med senere monoklonal vekst (3). I motsetning til det onkogene potensiale hos humant papillomvirus er det ingen bevis på at vertens tumor suppressorgener er mål for inaktivering av EBV (20).

3.7.3 Duncan's syndrome

Duncan's syndrome eller X-bundet lymfoproliferative sykdom er en genetisk defekt som forårsaker at immunsystemet reagerer unormalt til enkelte virale infeksjoner. Det resulterer i

enten et underaktivt immunforsvar eller et overaktivt immunforsvar. Insidensen er sjelden og man antar at det eksisterer omlag 100 familier på verdensbasis med denne defekten. Syndromet er karakterisert ved svakt antistoff respons til EBV-spesifikke antigen som muligens reflekterer en T-celle mangel. Årsaken til syndromet er en mutasjon i et gen, som oftest SH2D1A på X kromosomet. Dette genet lager normalt et gen som kalles SAP. En blodprøve kan finne ut om genet er tilstede og om det fungerer som normalt. Klinisk gir syndromet ulike symptomkompleks. Rundt en tredjedel får en veldig alvorlig til fatal episode med infeksjøs mononukleose. En annen tredjedel utvikler cancer i blodceller og den siste tredjedelen har lave immunoglobuliner med økt infeksjonstendens. Sjeldnere sees alvorlig anemi eller vaskulitter. Det er vanlig for pasientene at de har ulike symptomkomplekser til ulike tider. Behandlingen er i starten symptomatisk med antiviral behandling, immunoglobulin terapi og steroider. Det kan bli nødvendig med benmargstransplantasjon. I dag dør 70% før fylte ti år uten behandling, men man håper på bedre behandling og prognose med stadig økende kunnskap om syndromet. (19,25)

3.7.4 Nasofaryngeal karsinom

Nasofaryngeal karsinom (NPC) er endemisk i Sør- Kina hvor sykdommen resulterer i ca 25% mortalitet av den totale dødelighet av kreft. NPC opptrer sporadisk i USA og vest-Europa. EBV infeksjon går forut for utviklingen av tumoren (1). Nesten alle nasofaryngeale tumorer uttrykker EBV proteiner.

Den høye insidensen av NPC blant mennesker sør i Kina foreslår at en genetisk eller miljøfaktor finnes i tillegg til EBV med hensyn til patogenesen av sykdommen. Man antar at kosten, for eksempel salt fisk, kan være delaktig i etiologien til NPC (19). I visse deler av verden er NPC endemisk og årsak til en stor andel av kreftdødsfall. Assosiasjonen av EBV reaktivering med denne kreftformen er så konstant at rutinemessig serologisk screening for økt antistoff nivå kan bli brukt for diagnostiske hensikter. Da vil tidlig intervensjon bli gjort mulig. Andre faktorer som bestemmer hvem som er i høyrisikogruppe er genetiske faktorer og miljøfaktorer. En studie som fulgte 20 000 mennesker over 10 år indikerte at i nesten 90% av tilfellene med NPC kunne oppdages på et tidlig stadium og en enkelt kur med radioterapi resulterte i komplett helbredelse.

Selv om en vaksine ikke er tilgjengelig for øyeblikket er det sannsynlig at flere maligne sykdommer assosiert med EBV kan unngås dersom primær infeksjon kan forhindres. Men da majoriteten av befolkninger blir smittet tidlig i livet vil det være vanskelig å forhindre smitte. I fremtiden vil en terapeutisk vaksine muligens kunne bli brukt i tillegg til serologisk screening av NPC (19).

3.7.5 Cancer i ventrikkelen

Tumorer som ligner udifferensiert nasofaryngeale carcinomer opptrer også på andre lokalisasjoner. De fleste finnes i ventrikkelen med en mindre andel typisk adenocarcinomer som mangler lymfoid stroma inneholder EBV. Disse EBV-positive tumorer står for mellom 3-18% av alle krefttyper i ventrikkelen (2).

3.7.6 T-celle lymfomer og andre maligne tilstander

EBV DNA er tilstede i noen perifere og nasale T-celle lymfomer . Spesielt er en høy andel av EBV-genom rapportert i sinonasal T-cell lymfomer. Tilstedeværelse av EBV i kun en fraksjon av tumorvevet indikerer at en EBV-infeksjon har gått forut for tumorutviklingen. EBV har også blitt funnet i hud lesjoner fra pasienter med kutane T-celle lymfomer (2).

3.7.7 Lymfoproliferativ sykdom hos immunsupprimerte pasienter En høy prosentandel av post-transplantert lymfoproliferativ sykdom er EBV-assosiert med økt risiko etter primær EBV smitte. Insidensen av lymfom er rapportert til å være 1-2% etter nyretransplantasjon og 5-9% etter hjerte-lunge transplantasjon. Hos individer med AIDS utvikles lymfoproliferative sykdommer hos 5-13 % av pasientene og av disse er rundt 50% EBV assosierte. Disse maligne sykdommene er som regel resultat av reaktivering som følge av at majoriteten av befolkningen smittes i barndommen (7). Hos pasienter som seponerer immunsuppressiv behandling går utviklingen av lymfoproliferativ sykdom tilbake. Dette indikerer at immunsystemet spiller en sentral rolle for kontrollen av EBV infeksjonen hos verten (20).

3.8 BEHANDLING AV EPSTEIN-BARR VIRUS POSITIV TUMOR

EBV assosierte tumorer representerer en signifikant andel av alle maligne tumorer. Den dokumenterte økningen av andelen av EBV-positive tumor celler med T-celle lymfom progresjon foreslår at EBV forårsaker økt vekst av transformerte maligne celler. Det er derfor viktig med behandling som retter seg mot EBV i disse tumorene. En slik behandling vil være effektiv og trygg. En slik behandling er gunstig når annen behandling ikke fører frem eller er toksisk og har bivirkninger. Dessverre er ikke de fleste anti-herpes antivirale medikamenter som for eksempel aciclovir effektiv mot EBV-assosierte tumorer. Det kreves derfor alternative behandlingsregimer. I dag prøver man å søke en immunologisk tilnærming i behandlingen. Terapien søker å få vertens eget immunapparat til å gjenkjenne og ødelegge tumorceller effektivt. Det kan skje ved såkalt cytotoxisk T lymfocytt (CTL) basert terapi. Ved å overføre perifert blod med mononukleære celler fra donor til pasienten kan sykdommen reduseres i omfang. Disse mononukleære cellene inneholder EBV-spesifikke T-celler. Denne metoden er nå videreutviklet ved at man bruker EBV-spesifikke CTLer som er forøket in vitro fra donor celler. Det blir så gitt til pasienten enten profylaktisk eller når tumoren begynner å utvikle seg. Komplikasjon til denne behandlingen er graft-versus-host reaksjon (21,22). En alternativ behandlingsmetode for EBV-assosierte tumorer er å bruke genterapi for å overlevere cytotoxiske proteiner eller proteiner som kan blande seg med EBV gen funksjon. Hensikten er at EBV celler skal ødelegges (23).

Utviklingen av en EBV vaksine vil kunne beskytte mot primær infeksjon og senere utvikling av EBV-assosiert tumor. En vaksine vil også kunne bidra til immunitet hos individer med allerede utviklet EBV-assosiert tumor og dermed redusere videre utvikling. Flere vaksiner med mål å forhindre primær infeksjon er i kliniske studier. I disse studiene testes en glykoprotein350-basert subenhet vaksine. Tester som er gjort i laboratoriet indikerer at antistoff nøytraliseres hos de som får vaksinen. Vaksinen vil trolig neppe utslette all smitte men kan redusere mengde av infeksiose virus og dermed begrense den livslange EBV-positive B-celle mengden. Det forsøkes nå å utvikle en vaksine som kan ha terapeutisk virkning hvor det hos de som allerede er smittet kan forhindres utvikling av kliniske symptom (24).

4.0 KONKLUSJON

EBV infeksjon er en verdensomfattende sykdom som rammer folk i alle aldre. Infeksjon med EBV kan gi ulike kliniske manifestasjoner alt fra mild tonsilitt med ømme lymfeknuter og feber til alvorlige kroniske tilstander som Burkitt`s lymfom, Duncan`s syndrom og Hodgkin`s sykdom. I tillegg kan viruset reaktiveres og utvikle nasofaryngeal karsinom og ulike typer lymfomer hos immunsupprimerte pasienter.

Betydelig bevis indikerer at EBV er en del av patogenesen ved tumorer som oppstår i lymfoidt og epitelialt vev. Virusets tiltales ulike former for latens i de ulike tumortypene. Dette reflekterer det komplekse samspillet mellom EBV og vertens cellemiljø. En annen viktig faktor som påvirker genuttrykket til EBV er immunresponsen. Hos pasienter med redusert immunforsvar vil det i større grad utvikles lymfoproliferative sykdommer. Det at utviklingen av EBV-positive tumorer går tilbake hos pasienter som slutter med immunsuppressiv behandling er en viktig indikator på at immunresponsen spiller en sentral rolle i kontrollen av EBV infeksjon.

Da andelen av immunsupprimerte pasienter øker på verdensbasis er det viktig å prøve å identifisere effektive behandlingsregimer. Det vil muligens i fremtiden finnes behandlingsregimer som enten reduserer sykdommens omfang eller som skaffer til veie immunitet. Profylaktisk behandling i form av at man kan unngå smitte synes i dag umulig (1).

REFERANSER

1. Lopes V, Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus-associated cancers: aetiology and treatment. *Herpes Journal* 2003;10:78-82
2. Cohen JI. EBV-associated Lymphoproliferative Disease and Other Malignancies and Disorders. *The Herpes Monitor* Vol3, No3 Nov 2003;pp8-10.,
3. Abrahamsen AF. Hva er egentlig Hodgkins sykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:2788-90
4. Andersson J. An overview of Epstein-Barr virus: from discovery to future directions for treatment and prevention. *Herpes* 1999; 7:76-82.
5. Cohen JI. Herpesviruses. In: Holland JF, Frei E, Bast R, et al, eds. *Cancer Medicine*, 5th ed. Hamilton: B.C. Decker; 2000:252-258.
6. Cohen JI. Epstein-Barr virus infections. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999:2458-2462.
7. Sandstrøm E, Whitley RJ. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting.
8. Chang R. Clinical manifestations. In: *Infectious mononucleosis*. Boston: GK Hall Medical Publishers, 1980;pp52-55.
9. Pagano JS, Sixbey JW, Lin J-C. Acyclovir and Epstein-Barr virus infection. *J Antimicrob Chemother* 1983;12:10-13.
10. Riemer G, Stenvik Ø, Dahl O-P, Slungaard S, Ringstad J, Bruu A-L. Encefalitt etter akutt Epstein-Barr-virusinfeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:1798-800
11. Skulstad S, Aarli JA. Akutt infeksiøs myelitt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:1817-20
12. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med*. Jan 1 1993;118(1):45-58.
13. Cohen JI. Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol*. Apr 2003;40(2):116-123.
14. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation*. Nov 27 1999;68(10):1517-1525.
15. Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. Jul 1 2001;33 Suppl 1:S38-46.
16. Okano M, Gross. A review of Epstein-Barr virus infection in patients with immunodeficiency disorders. *Am J Med Sci* 2000;319:392-396
17. Utarbeidet av Norsk Selskap for Hematologi og Norsk Lymfomgruppe. Handlingsprogram for diagnostikk og behandling av akutt lymfoblastisk leukemi/lymfoblastisk lymfom og Burkitt lymfom/leukemi hos voksne. Versjon 06.03. 2002
18. Cohen JI. Epstein-Barr infection. *N Engl J Med*. Aug 17 2000;343(7):481-492.
19. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: A Common and Important Factor in the Pathogenesis of Neoplasia. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 69-83.
20. Yu MC, Ho JH, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style sated fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986;46:883-889.

21. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin A-steroid therapy. *Lancet* 1984;i:583-587.
22. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Carabasi MH et al. Infusion of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogenic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994;330:1185-1191.
23. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A et al. Treatment of Epstein-Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogenic cytotoxic T cells. *Lancet*. 2002;360:436-442.
24. Franken M, Estabrooks A, Cavacini L, Sherburne B, Wang F, Scadden DT. Epstein-Barr-virus-driven gene therapy for EBV related lymphomas. *Nat Med* 1996;2:1379-1382.
25. Williams LL, Rooney CM, Conley ME et al. Correction of Duncan's syndrome by allogenic bone marrow transplantation. *Lancet* 1993;342(8871):587-588.