

# Ein mann med kyssesjukt hjarte

Akutt sirkulasjons- og respirasjonsstans hjå unge, tidlegare friske individ kan førekomme. Ofte finn ein ikkje nokon sikker årsak, og diagnostikken kan vere vanskeleg. Vi rapporterer her eit slikt sjukdomstilfelle.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen  
Se kommentar side 2816 og kunnskapspørve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

Ein 19 år gamal mann fall plutselig om i heimen etter tre-fire dagars sjukehistorie med feber og laus avføring. Ambulansen var på staden bare nokre minutt seinare, og pasienten hadde då sirkulasjonsstans og ventrikkelflimmer og måtte resusciterast. Han slo om til sinusrytme etter seks DC (direct current)-støt og var deretter sirkulatorisk stabil. Då han kom til sjukehuset, viste EKG sinusrytme og ST-elevasjonar både i framre og nedre vegg. Koronar angiografi var normal. Ekkokardiografi viste redusert kontraktilitet i venstre ventrikkel med hypokinesi av septum, ejeksjonsfraksjon (EF) 25–30 %, cardiac index 1,9, normale hjarteklaffar og ingen perikardvæske. Blodprøver ved innkomst viste kvite blodceller  $7,6 \cdot 10^9/l$  med 45 % nøytrofile celler, CRP 40 g/l, CK 1078 U/l, s-CK-MB 36 µg/l, s-troponin T 3,88 µg/l, s-ALP 74 U/l, s-GT 35 U/l, s-ALAT 78 U/l og s-ASAT 159 U/l.

Vedkommande var tidlegare frisk og ein aktiv idrettsmann. Han hadde ved innlegginga lett auka infeksjonsparametre med leukopeni som ved ein virusinfeksjon.

CRP nådde maksimum 152 g/l tre dagar etter innkomst. Antistoff mot enterovirus var påvist i lågt titer, 16, mens antistoff mot *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *adenovirus* og humant parvovirus B19 ikkje vart påvist. Det vart påvist IgG-antistoff mot cytomegalovirus og varicella zoster-virus, men ikkje IgM-antistoff, noko som passar med tidlegare gjennomgått infeksjon. Antistoff mot herpes simplex-virus, Epstein-Barr-virus (EBV) eller heterofile antistoff vart ikkje påvist (tab 1).

Det var vekst av kvite stafylokokkar i éi av fire blodkulturflasker tatt innkomstdagen, oppfatta som forureining frå hudflora. Dyrking av fecesprøve for påvising av enterovirus var negativ. IgM-antistoff mot *Borrelia burgdorferi* vart også påvist initialt. Etter prøvetaking vart pasienten behandla med rocephalin og ciproxin intravenøst då ein

mistenkte infeksjonssjukdom av ukjent etiologi. Han vart sedert og respiratorbehandla.

IgM-antistoff mot B burgdorferi vart altså påvist initialt. Borreliainfeksjon kan gje kardiale manifestasjonar, med AV-blokk, takarytmiar og myoperikarditt. Anamnestic skulle pasienten ha vore utsatt for flåttbitt nokre månader i førevegen.

Etter ti dagar i sjukehuset vart det tatt ny serumprøve til infeksjonsserologiske undersøkingar med tanke på tilkomst eller auke av antistoff. Det vart då funne både spesifikke IgG- og IgM-antistoff mot EBV-viralt kapsidantigen (EBV-VCA-IgG og EBV-VCA-IgM) samt positiv hurtigstest for heterofile antistoff (tab 1). Antistoff mot Epstein-Barr-nukleært antigen (EBNA) kunne ikkje påvisast. Dette serologiske biletet ser ein ved aktuell EBV-infeksjon. Det vart ikkje skildra forstørta milt eller alvorleg leveraffeksjon etter innlegginga.

Sjukehistoria med feber og akutt sirkulasjonsstans kunne tale for aktuell infeksjonssjukdom med affeksjon av hjartet. S-troponin T var 3,88 µg/l ved innkomsten 45 minutt etter at han fekk hjartestans. S-troponin T er vanlegvis negativ så kort tid etter resuscitering, og dessutan var verdien hjå vår pasient høgare enn det ein vanlegvis ser etter resuscitering ved hjartestans. Dette kan tyde på at han hadde forhøga troponinverdiar i blodet allereie før han fekk hjartestans. Sidan det ikkje vart funne teikn til strukturell hjertesjukdom, passar dette godt med ein myokarditt. Det var no også påvist serokonversjon for EBV-antistoff. Ein mistenkte såleis at pasienten hadde myokarditt sekundært til ein aktuell mononukleose. EBV-infeksjon er òg kjent å kunne gje uspesifikk reaksjon for *Borrelia*-IgM. Fire månader etter at pasienten først vart innlagd i sjukehus, kunne ein korpje påvise *Borrelia*-IgG eller *Borrelia*-IgM i serumprøver. Ein antok difor

at dette var ein uspesifikk reaksjon i dette tilfellet. Ved etterundersøking av serum frå dag 2 og dag 11 vart EBV-DNA påvist ved ein semikvantitativ polymerasekjedereaksjon (PCR TaqMan) gjort på sjukehuset (1). Det var eit klart fall i virusmengde frå fyrste til andre prøven.

På dag 14 vart egg og cyster frå *Giardia lamblia* påvist ved mikroskopering av avføringsprøve, og han vart behandla med metronidazol peroralt i ei veke.

Vi kjenner ikkje til samanheng mellom *G lamblia*-infeksjon og hjertesjukdom. Prevalensen av giardiasmitte var høg i området då pasienten vart hjertesjuk, og dette vart tolka som eit bifunn i høve til myokarditten hans.

Verdiane for CK-MB og troponin T normaliserte seg etter 4–5 døgn, og frå dag 8 kunne pasienten puste sjølv via ekstern CPAP. Gjentatte ekkokardiografier har vist normalisering av hjartefunksjonen. Det vart ikkje registrert nye tilfelle av arytmiar, og ein fann ikkje grunnlag for implantasjon av hjartestartar. Biopsi av myokard vart ikkje utført.

Etter tre månader kunne VCA-IgM-antistoff ikkje lenger påvisast, medan EBNA-antistoff først lét seg påvise åtte månader etter innsjukning (tab 1).

Pasienten fekk diagnosen akutt myokarditt sekundær til mononukleose samt anoksisisk hjerneskode som følgje av sirkulasjonsstansen. Han vakna gradvis til og vart ein månad etter innlegginga overflytta til ei rehabiliteringsavdeling for vidare behandling. Han hadde då svært nedsatt motorisk koordinasjonsevne samt afasi, men taleforståing og leseevne var bevart. Opptrening pågår framleis.

## Diskusjon

EBV-infeksjon er oftast asymptomatisk, men kan gje opphav til infeksjøs mononukleose. Komplikasjonar kan vere pneumoni, hepatitt, meningoencefalitt, trombocytopenisk purpura, nefritt, Guillian-Barré syndrom og ein sjeldan gong myokarditt. Infeksjøs mononukleose er det vanlegaste sjukdomsbiletet og opptreir helst hjå unge vaksne. Myokarditt som ei følgje av EBV-infeksjon har tidlegare vore omtalt i Tidsskriftet (2). Sidan den gong har det skjedd store framsteg i den virologiske diagnostikken. Tilstanden er truleg underdiagnostisert, og det kan vere nødvendig å minne om han.

Ei rekkje infeksjose agensar, både virus, bakteriar og protozoar, kan gje opphav til myokarditt med rytmeforstyringar. Enterovirus, og då særleg coxsackie B-virus, er sett på som den vanlegaste årsaka. I dei seinare åra er også andre virus som adenovirus, ymse herpesvirus og i aukande grad humant parvovirus B19 vist å vere årsaker til myokarditt. I ei retrospektiv undersøking av 773 amerikanske pasientar med diagnosen idiopatisk dilatert kardiomyopati eller akutt myokarditt fann ein at 636 pasientar hadde ei forutgåande sjukehistorie som samsvara med viral infeksjon (3). Det vart tatt biopsi frå endomyokard, og ein fann virusgenom hjå 269 av pasientane. Ved PCR-teknikk vart adenovirus identifisert som hyppigaste påviste virus. Kun tre pasientar fekk påvist EBV i myokardvevet.

Det er umogleg å fastslå kor stor andel av alle virusinfeksjonar med kardiotope virus som gjev symptomatisk myokarditt og kardiomyopati fordi ein då måtte hjartebiopsere ellers friske individ under pågåande virusepidemi. Ein studie synte at nær 50 % av pasientane med infeksjøs mononukleose hadde forbigåande uspesifikke forandringar på EKG (4). Vår pasient utvikla akutt ventrikkelflimmer, men det vart ikkje påvist nye arytmiar etter resusciteringa. Det er vanleg å finne redusert pumpeevne i akutte stressituasjonar, og hjå vår pasient normaliserte ekkjesjonsfraksjonen seg etter bare eit par dagar. Såleis kan den initialt låge verdien sannsynlegvis ikkje tilskrivas myokarditten, men stressituasjonen. Det kan vere vanskeleg å påvise kausal samheng mellom EBV-infeksjon og hjartekomplikasjonar fordi viruset etter primærinfeksjon sirkulerer livslangt i B-lymfocytane, slik at blod kan kontaminere biopsimateriale frå myokard og gje tolkingsproblem ved funn av viralt DNA (4).

Myokarditt er ein uvanleg, men kjend komplikasjon til EBV-infeksjon, men gjev sjeldan alvorlege kardiaale symptom (4, 5). Symptoma kan variere frå få eller ingen subjektive plager til uklare brystmerter og hjertesvikt. Sjukdomsgangen er vanlegvis godarta, men kan kompliserast av alvorlege rytme- og ledningsforstyringar, og dødsfall er omtalt (6).

Virusinfeksjon av hjartet er ikkje uvanleg, men tilstanden er oftast asymptomatisk og med godarta forløp. Diagnosane myokarditt og viral kardiomyopati kan difor vere vanskeleg å stille, og gullstandard er biopsi frå endomyokard (7). Patogenesa ved virusindusert myokardskade er ikkje heilt klarlagt, men ein reknar med at virus øydelegg myocytar direkte ved initial replikasjon i hjartemuskelcellene. Dette fører vidare til frigjeving av myosin til sirkulasjonen, og ein trur dette kan vere med og utløse postviral autoimmun skade på hjartet (7). Ein annan mulig mekanisme kan vere at virus inneheld antigen som liknar normale myocytantigen (molecular mimicry), og at antistoff på

**Tabell 1** Antistoff- og PCR-funn i serum hjå pasienten i ulike fasar av infeksjonen

Variabel	Dag 1	Dag 10	3 månader og 6 månader	8 månader
EBV <sup>1</sup> -VCA <sup>2</sup> -IgG	-	+	+	+
EBV <sup>1</sup> -VCA <sup>2</sup> -IgM	-	+	-	-
EBNA <sup>3</sup>	-	-	-	+
EBV <sup>1</sup> -PCR	+	+	Ikkje utført	Ikkje utført
Heterofile antistoff	-	+	Ikkje utført	Ikkje utført

<sup>1</sup> Epstein-Barr-virus  
<sup>2</sup> Viralt kapsidantigen  
<sup>3</sup> Epstein-Barr-nukleært antigen

**Tabell 2** Typiske antistoffmønster i ulike fasar av ein EBV-infeksjon

EBV <sup>1</sup> -infeksjonsfase	VCA <sup>2</sup> -IgM	VCA <sup>2</sup> -IgG	EBNA <sup>3</sup> -antistoff	Heterofile antistoff
Akutt primær	+	+	-	+
Sein primær	+	+	+	+
Reaktivering	+	+	+	-
Tidlegare gjennomgått	-	+	+	-

<sup>1</sup> Epstein-Barr-virus  
<sup>2</sup> Viralt kapsidantigen  
<sup>3</sup> Epstein-Barr-nukleært antigen

denne måten skadar myokard som følgje av virusinfeksjonen. Det er haldepunkt for at nokre individ kan vere genetisk predisponerte for virusinfeksjon av hjartet (7).

### Virus

Epstein-Barr-virus er eit membrankledd dobbeltråda DNA-virus i herpesfamilien med mennesket som einaste naturlege vert. Proteinkapsidet som omgjev DNA er i hovudsak bygd opp av viralt kapsidantigen (VCA), og det heile er omgitt av ein lipopolysakkaridmembran.

Viruset infiserer B-lymfocytar og pharynxepitelceller ved at protein på virusmembranen bind seg til reseptorar på cellelyta. Etter infeksjon vil viruset først replikere i epitelceller i pharynx (lytisk infeksjon) for deretter å infisere B-lymfocytar (latent infeksjon).

Etter ein primærinfeksjon blir Epstein-Barr-virus verande i B-lymfocytane i latent form livet ut, og over 90 % av alle vaksne har antistoff mot dette viruset, vanlegvis både mot viralt kapsidantigen og Epstein-Barr-nukleært antigen.

Under lytisk infeksjon vil viruset sine strukturprotein, til dømes viralt kapsidantigen, bli synlege for immunforsvaret og utløse danning av antistoff. Epstein-Barr-nukleært antistoff vert derimot bare syntetisert i latensfasen, og utløser først antistoff-svar når B-lymfocytar seinare går til grunne av andre årsaker. EBNA-antistoff lét seg difor først påvise lenger ut i infeksjonen (tab 2).

### Virologisk diagnostikk

Epstein-Barr-virus er krevjande å dyrke, og mikrobiologisk diagnostikk er basert på på-

vising av antistoff og/eller påvising av viralt DNA ved PCR. Ëi til tre veker etter infeksjonen kan IgM-antistoff mot kapsidantigen (VCA) påvisast. IgG-antistoff mot EBV-VCA kjem om lag samtidig (tab 2). Antistoff mot Epstein-Barr-nukleært antigen vil vanlegvis kunne påvisast først éin til tre månader etter ein primærinfeksjon. Hjå om lag 81–95 % av pasientane med ein akutt EBV-infeksjon vil ein også kunne finne såkalla heterofile antistoff (8), dvs. antistoff mot erytrocyttantigen hjå sau eller hest. Desse heterofile antistoffa kan påvisast ved Paul-Bunnell-Davidssohns test eller ved kommersielt tilgjengelege hurtigtestar.

Hurtigtesten som vert nytta ved Avdeling for mikrobiologi og immunologi, Haukeland Universitetssjukehus (Clearview IM, Orion Diagnostica, Asker, Noreg), har ein sensitivitet på 97 % samanlikna med påvising av virusspesifikke antistoff (eigne upubliserte data). Dei heterofile antistoffa kan oftast påvisast innan éi til tre veker etter sjukdomsdebut og kan vare ved frå 3–4 månader til eitt år. Tabell 2 syner typiske antistoffmønster i ulike fasar av infeksjonen. Vår pasient hadde initialt ikkje antistoff mot EBV (tab 1). PCR-undersøking i serum var positiv, og det var eit fall i verdi frå dag 1 til dag 10. EBNA-antistoff kunne ikkje påvisast før etter åtte månader.

### Behandling

Behandlinga av pasientane er først og fremst symptomatisk, og det er ikkje vist signifikant effekt av immunsupprimerande behandling (7). Dyremodellar har synt at trening under pågåande myokarditt aukar mortaliteten og

omfanget av myokardskaden (7). Idrettsutøvarar vert råda til å halde seg borte frå trening i eit halvt år etter akutt myokarditt (9), og dei bør ha normal hjartefunksjon utan arytmiar før dei kan trene som før.

**Dorthea Hagen Oma**

*dorthea.hagen.oma@helse-bergen.no*  
Avdeling for mikrobiologi og immunologi,  
Gades Institutt  
Haukeland Universitetssjukehus  
5021 Bergen

**Rune Fanebust**

Hjerteavdelingen  
Haukeland Universitetssjukehus

**Svein Arne Nordbø**

Avdeling for medisinsk mikrobiologi  
St. Olavs Hospital

**Helge Myrmel**

Avdeling for mikrobiologi og immunologi,  
Gades Institutt  
Haukeland Universitetssjukehus

**Oppgitte interessekonflikter:** *Helge Myrmel har tidligere utført betalt oppdrag for Orion Diagnostica. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.*

**Litteratur**

1. Landgren M, Kyllerman M, Bergström T et al. Diagnosis and Epstein-Barr virus-induced central nervous system infections by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 1994; 35: 631–5.
2. Smith P, Breder O. Myokarditt ved mononukleosis infectiosa. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1980; 100: 1597–99.
3. Bowles NE, Ni J, Kearney DL et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 473–6.
4. Chimenti C, Russo A, Pieroni M et al. Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 3534–39.
5. Talsma MD, Kroos MA, Visser G et al. A rare presentation of childhood pompe disease: cardiac involvement provoked by Epstein-Barr virus infection. *Pediatrics* 2002; 109: 65.

6. Frishman W, Kraus ME, Zabkar J et al. Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. *Chest* 1977; 72: 535–8.
7. Maisch B, Ristic AD, Portig I et al. Human viral cardiomyopathy. *Front Biosci* 2003; 1: 39–67.
8. Bruu A-L, Hjetland R, Holter E et al. Evaluation of 12 commercial tests for detection of Epstein-Barr virus-specific and heterophile antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 451–6.
9. Brennan FH jr., Stenzler B, Oriscello R et al. Diagnosis and management of myocarditis in athletes. *Curr Sports Rep* 2003; 2: 65–71.

*Manuskriptet ble mottatt 29.6. 2006 og godkjent 27.4. 2007. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.*

Kommentar

**På tide med mer spesifikk diagnostikk?**

Kunnskapen om virale årsaker til myokarditt har i mange år vært preget av usikkerhet med tanke på direkte sammenheng mellom spesifikke virusinfeksjoner og inflammasjon i hjertet. Rapporter om hvilke agenser som forårsaker myokarditt, var oftest serologisk basert. Etter som spesifikk antiviral behandling utvikles for flere virusinfeksjoner, blir det stadig viktigere å identifisere hvilke virus som gir infeksjon i myokard.

I dette nummer av Tidsskriftet presenteres en kasuistikk hvor en akutt myokarditt førte til hjertestans. Hvor ofte skjer dette? Under eller overestimerer vi forekomsten? Vi vet for lite, men nyere studier begynner å avdekke noen årsaksforhold. I 2003 ble en større amerikansk studie publisert hvor det ved hjelp av PCR ble påvist virus i myokard hos 239 av 624 pasienter, hovedsakelig barn, med myokarditt og dilatert kardiomyopati (1). Forfatterne påviste adenovirus i om lag halvparten av tilfellene og virus i herpesgruppen hos 10%. Året etter ble en studie publisert i *Circulation*, hvor mer enn 25% av virus påvist i myokard hos pasienter med dilatert kardiolyopati var Epstein-Barr-virus (2), som også var årsak til sykdom hos pa-

sienten i kasuistikken. En europeisk studie rapporterte året etter at parvovirus B19 var dominerende i deres pasientpopulasjon med dilatert kardiomyopati (3), mens en italiensk gruppe fant enterovirus som viktigste årsak ved akutt myokarditt (4).

Den innbyrdes variasjonen av spesifikke agenser kan sikkert forklares både med geografiske forhold, årstidsvariasjon og ulikheter i pasientsammensetning både med hensyn på alder og sykdommens kronisitet. Det vesentlige er at kunnskapstilfanget øker, behandlingsmulighetene likeså, og vi må aktivt lete etter virale årsaker til myokarditt, både akutte og kroniske former. De neste årene vil ganske sikkert gi både ny kunnskap og nye behandlingsmuligheter, og den uspesifikke diagnosen «sannsynlig virusmyokarditt» vil forhåpentligvis forsvinne. Kasuistikken viser at også relativt sikker diagnostikk hos enkeltpasienter ved norske sykehus er mulig allerede nå.

**Nina Langeland**

*nina.langeland@helse-bergen.no*  
Medisinsk avdeling  
Haukeland Universitetssjukehus  
5021 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Bowles NE, Ni J, Kearney DL et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466–72.
2. Chimenti C, Russo A, Pieroni M et al. Intramyocyte detection of Epstein-Barr virus genome by laser capture microdissection in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 3534–9.
3. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887–93.
4. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1326–33. doi:10.1093/eurheartj/ehm076.

*Manuskriptet ble mottatt 11.6. 2007 og godkjent 6.7. 2007. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.*