

VIÊM GAN TỰ MIỄN KHỞI PHÁT SAU NHIỄM EPSTEIN-BARR VIRUS: BÁO CÁO CA BỆNH

Đỗ Thị Đài Trang^{1,✉}, Đỗ Thị Thúy Nga²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Epstein - Barr virus (EBV) là một nguyên nhân gây viêm gan, mức độ viêm gan thường nhẹ và thoáng qua. Ngoài ra, EBV còn là tác nhân quan trọng có khả năng gây khởi phát viêm gan tự miễn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ nữ, tuổi thiếu niên được chẩn đoán viêm gan do EBV. Sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus thì tình trạng transaminase máu vẫn tăng cao, Immunoglobulin G (IgG) tăng cao kéo dài, kháng thể kháng cơ trơn (LC-1) trở nên dương tính và sinh thiết gan cho thấy hình ảnh điển hình của viêm gan tự miễn. Trẻ được chẩn đoán viêm gan tự miễn type 2 khởi phát sau nhiễm EBV. Kết luận: Ở trẻ nhiễm EBV mà có biểu hiện viêm gan kéo dài cần loại trừ viêm gan do các căn nguyên khác. Khi xuất hiện các tự kháng thể đặc hiệu với viêm gan tự miễn nên cân nhắc sinh thiết gan và phối hợp các xét nghiệm để chẩn đoán viêm gan tự miễn.

Từ khóa: Epstein - Barr virus (EBV), viêm gan tự miễn, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Epstein - Barr virus (EBV) hay còn gọi là Human Herpesvirus-4 là là tác nhân chính gây ra bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (Infectious mononucleosis - IM). Hơn 90% người trưởng thành đã từng bị nhiễm EBV. Sau giai đoạn nhiễm trùng cấp tính, phần lớn bệnh nhân bình phục. Tuy nhiên, dù có hay không có biểu hiện lâm sàng thì EBV vẫn tiến triển sang trạng thái nhiễm tiềm ẩn trong tế bào lympho B và tồn tại suốt cuộc đời con người.¹

Chẩn đoán tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng dựa vào triệu chứng lâm sàng (sốt, viêm họng, hạch to), tăng bạch cầu lympho > 4 G/l (> 50%) hoặc tỉ lệ tế bào lympho không điển hình > 10% và xét nghiệm huyết thanh học dương tính với EBV. Hiện nay, phương pháp cận lâm sàng chủ yếu chứng minh nhiễm EBV là Realtime PCR EBV. Các xét nghiệm kháng

thể sử dụng để phân biệt tình trạng nhiễm gần đây hay đã nhiễm trong quá khứ. Nhiễm EBV nguyên phát giai đoạn sớm khi có kháng thể VCA-IgM dương tính, VCA-IgG âm tính, EAD-IgG âm tính. Nhiễm EBV cấp khi có kháng thể VCA-IgM dương tính hoặc âm tính, VCA-IgG dương tính, EAD-IgG dương tính và kháng thể EBNA-IgG âm tính. Nhiễm EBV trong quá khứ khi kháng thể VCA-IgG và EBNA-IgG dương tính, kháng thể VCA-IgM âm tính và kháng thể EAD-IgG âm tính.²

Viêm gan do EBV thường không có biểu hiện lâm sàng, gan to nhẹ (20% trường hợp), vàng da (5%), chủ yếu là tăng transaminase nhẹ và thoáng qua khoảng 2 - 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường, hiếm gặp hơn có thể tăng gấp 5 - 10 lần, hiếm khi gây ra tình trạng vàng da ứ mật và suy gan cấp tính.³ Ngoài ra, EBV được coi là tác nhân quan trọng có khả năng gây khởi phát các bệnh tự miễn, trong đó có viêm gan tự miễn. Cho tới nay, cơ chế khởi phát và tồn tại của các bệnh lý tự miễn vẫn chưa được làm rõ. Các nghiên cứu trước đây cho rằng đó là sự phối hợp của yếu tố gen, môi

Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Đài Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dothidaitrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/10/2021

Ngày được chấp nhận: 12/11/2021

trường và nhiễm trùng.⁴

Viêm gan tự miễn (Autoimmune hepatitis - AIH) là một bệnh lý gan mạn tính chủ yếu gặp ở nữ giới, đặc trưng bởi nồng độ transaminase tăng cao, nồng độ immunoglobulin G (IgG) tăng cao, sự hiện diện của các tự kháng thể đặc hiệu và hình ảnh viêm gan trên mô bệnh học.⁵ Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm EBV và sự khởi phát AIH ở người lớn đã được báo cáo nhiều trong khi vai trò của EBV tham gia vào cơ chế hoạt động của AIH ở trẻ em ít được nhắc đến.⁶ Trên thực tế có hai hình thái lâm sàng thể hiện mối liên quan giữa nhiễm EBV và AIH, bao gồm: Viêm gan EBV tiên phát với các đặc điểm của tự miễn dịch (gọi là tình trạng giả AIH) và EBV là yếu tố xúc tác gây khởi phát AIH thực sự. Hai hình thái bệnh này rất khó phân biệt trên lâm sàng. Mô bệnh học gan sinh thiết gan đóng vai trò quan trọng trong việc phân biệt hai hình thái này nhờ việc phát hiện có sự hiện diện của EBV trong nhu mô gan hay không.^{7,8}

Chúng tôi báo cáo một trường hợp ở trẻ nữ nhiễm EBV cấp tính và được chẩn đoán viêm gan tự miễn type 2 khởi phát sau nhiễm EBV.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 11 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương vì sốt, nhiệt độ dao động 38,5°C - 39,5°C, đau họng và mệt mỏi, diễn biến bệnh 2 tuần.

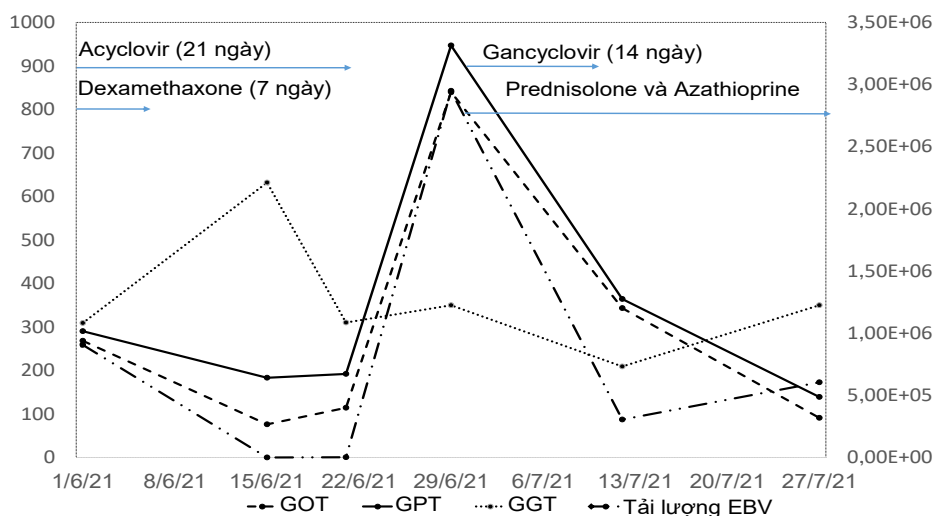
Khám vào viện: Bụng mềm, gan to 5 cm và lách to 2 cm dưới bờ sườn, mật độ mềm, bờ tù. Tuần hoàn bàng hệ cửa chủ. Không có dịch ổ chướng. Không có hội chứng hoàng đãm, không có sao mạch, không có dấu hiệu lòng bàn tay son. Vài hạch nhỏ dọc cơ ức đòn chũm 2 bên, kích thước 0,5 - 1 cm, mềm và di động. Khám hệ hô hấp, tim mạch, thần kinh và da niêm mạc không thấy bất thường.

Kết quả xét nghiệm: Số lượng bạch cầu 7,1 G/l (Trung tính 32%, lympho 58%, mono 7,6%), tiểu cầu 304 G/l, Hgb 121 g/l, CRP 0,5 mg/l,

AST 268 U/l, ALT 290 U/l, GGT 309 U/l, ALP 778 U/l, bilirubin toàn phần 8,2 mmol/l, bilirubin trực tiếp 2,2 mmol/l, albumin 39 g/l, protein toàn phần 78 g/l, glucose 5,3 mmol/l, cholesterol máu 2,77 g/l, triglycerid máu 2,28 mmol/l, alpha-1 antitripsin 2,06 g/L, IgG 21,67 g/l, IgA 3,21 g/l, IgM 2,33 g/l. Thời gian prothrombin 12,3 giây, PT 84%. EBV-viral capsid antigen (VCA) IgM âm tính, VCA-IgG dương tính (> 200 U/ml), early D Antigen (EAD) IgG dương tính (150 U/ml). Realtime PCR EBV trong huyết tương: $9,05 \times 10^5$ copies/ml. Các căn nguyên viêm gan virus khác: HbsAg âm tính, anti HAV âm tính, Anti HCV âm tính, CMV IgM và IgG âm tính, PCR CMV âm tính. Chụp cộng hưởng từ ổ bụng: Hình ảnh gan lách to, bờ đều, nhu mô đồng nhất, đường mật trong và ngoài gan bình thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan do EBV và được điều trị Acyclovir 10 mg/kg/lần mỗi 8 giờ (21 ngày) và Dexamethasone 0,3 mg/kg/ngày (7 ngày). Ở thời điểm ban đầu này, nhận thấy nồng độ IgG tăng cao 21,67 g/l (bình thường 6,08 - 15,72 g/l) nên chúng tôi tìm thêm nguyên nhân viêm gan tự miễn. Kết quả: Kháng thể kháng chuỗi kép ds-DNA âm tính, kháng thể kháng nhân ANA (miễn dịch huỳnh quang) âm tính, kháng thể tiểu vi thể gan thận type 1 (LKM1) âm tính (2,1 U/ml), kháng thể kháng ty lạp thể (AMA-M2) âm tính (3,7 U/ml), kháng thể kháng cơ trơn (LC-1) âm tính (2,6 U/ml). C3: 1,55 U/l, C4: 0,43 U/l. Test coombs trực tiếp và coombs gián tiếp âm tính, p-ANCA và c-ANCA âm tính, ceruloplasmin 0,397 g/l và đồng niệu 0,048 mg/l.

Tình trạng sốt và mệt mỏi cải thiện sau 3 ngày, GOT, GPT và GGT giảm sau 7 ngày điều trị. Sau đó, bệnh nhân sốt lại và transaminase tăng cao trở lại (Hình 1). Kết thúc điều trị acyclovir 21 ngày, tải lượng EBV trong huyết tương $2,97 \times 10^6$ copies/ml, GOT 114 U/l, GPT



Hình 1. Thay đổi hoạt độ transaminase và tải lượng EBV

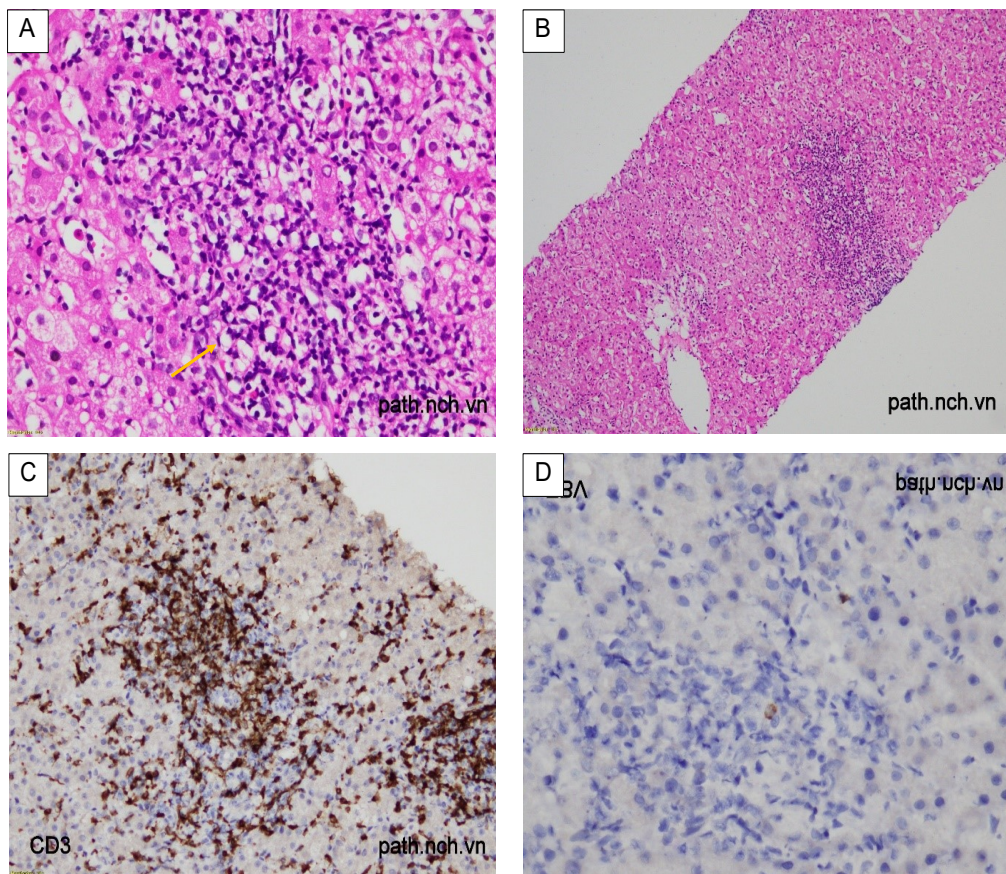
192 U/l, GGT 310 U/l, IgG 18,13 g/l. Chúng tôi nhận thấy lâm sàng và nồng độ transaminase của bệnh nhân có xu hướng đáp ứng với corticoid (Hình 1) và IgG tăng cao kéo dài nên vẫn nghi ngờ viêm gan tự miễn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành xét nghiệm kiểm tra lại các tự kháng thể đặc hiệu và sinh thiết gan. Kết quả: Kháng thể kháng cơ trơn (Anti LC-1) dương tính: 35,1 U/l, kháng thể kháng tiểu vi thể gan thận type 1 (Anti LKM-1) âm tính, kháng thể kháng ti lạp thể (AMA-M2) âm tính, kháng thể kháng nhân ANA bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang âm tính. Sinh thiết gan (Hình 2): Hình ảnh mô học phù hợp với viêm gan tự miễn, xơ gan độ 1. Nhuộm hóa mô miễn dịch không phát hiện thấy EBV trong các tế bào lympho và nhu mô gan.

Lặp lại các xét nghiệm huyết thanh học cho thấy EBV đang chuyển sang giai đoạn nhiễm trùng tiềm ẩn với nồng độ kháng thể EBV VCA-IgG giảm (114 U/ml), EAD-IgG giảm (85 U/ml), EBNA IgM dương tính, tải lượng EBV trong huyết tương $6,05 \times 10^5$ copies/ml. Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan tự miễn type 2 khởi phát sau nhiễm EBV và được điều trị Azathioprin (2 mg/kg/ngày) kết hợp Prednisolon (1 mg/kg/ngày). Ngoài ra, chúng tôi quyết định

kết hợp điều trị EBV bằng thuốc kháng virus Gancyclovir 10 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch (14 ngày). Theo dõi 1 tháng sau đó, bệnh nhân cải thiện lâm sàng, GOT, GPT và GGT giảm, không xuất hiện tình trạng vàng da ứ mật và suy chức năng gan. Sau đó, bệnh nhân được xuất viện, tiếp tục uống Azathioprin và Prednisolon, hẹn tái khám định kỳ.

III. BÀN LUẬN

Chu kì nhiễm EBV trải qua hai giai đoạn: giai đoạn nhiễm trùng tiên phát và giai đoạn tiềm ẩn. Nhiễm EBV tiên phát xảy ra trong khoang miệng do tiếp xúc với nước bọt của người mang virus. Khi tiếp xúc với tế bào biểu mô vùng hầu họng, virus nhân lên và giải phóng vào dịch tiết hầu họng, đồng thời lây nhiễm sang các tế bào lympho B thông qua các thụ thể CD21. Hệ thống miễn dịch của con người có khả năng khống chế virus nhưng không loại trừ được hoàn toàn. Sau giai đoạn nhiễm trùng tiên phát, EBV tồn tại trong một số lượng nhỏ tế bào lympho B ở dạng tiềm ẩn, các tế bào này sẽ trải qua quá trình sao chép định kỳ để tạo ra các bản sao khác và có khả năng tái hoạt động, vì vậy nhiễm EBV là nhiễm trùng suốt đời. Khi



Hình 2. Mô bệnh học sinh thiết gan của bệnh nhân

Hình ảnh mô gan còn rõ cấu trúc, tế bào gan nhuộm HE bào tương hồng, nhân nhò rải rác, có ít tế bào thoái hóa nhẹ, bào tương nhạt màu và tập trung thành hình ảnh hoa hồng (Hình A). Không thấy tổn thương ứ mật tế bào gan và đường mật (Hình B). Không thấy hình ảnh ác tính. Nhuộm hóa mô miễn dịch thấy tăng tập trung lympho loại tế bào T, ít thấy hơn loại tế bào B (Hình C), không phát hiện được EBV trong tế bào lympho và tế bào nhu mô gan bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (Hình D)

một hoặc nhiều yếu tố của phản ứng miễn dịch bị rối loạn và tải lượng EBV cao có thể hình thành sự lây nhiễm EBV sang tế bào lympho T hoặc tế bào NK. Sự tồn tại dai dẳng của EBV trong tế bào lympho B và sự lây nhiễm EBV sang các tế bào lympho T và NK đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhiễm EBV mạn tính thể hoạt động và kích hoạt các tế bào này trở thành tế bào ung thư.⁹

Bệnh nhân của chúng tôi ở thời điểm vào viện có biểu hiện viêm gan do nhiễm EBV giai đoạn cấp tính. Sau điều trị bằng Acyclovir,

chúng tôi nghi ngờ chẩn đoán AIH vì nồng độ transaminase và IgG tăng cao dai dẳng, kháng thể anti LC-1 dương tính (trước đó âm tính), đây là kháng thể đặc hiệu với AIH type 2 (AIH-2) và bệnh nhân được sinh thiết gan để chẩn đoán. Trên thực tế, 25 - 39% bệnh nhân AIH có mức IgG bình thường và 9 - 17% xét nghiệm tự kháng thể âm tính khi bệnh khởi phát. Theo Gregorio và cộng sự, nồng độ IgG bình thường hoặc các tự kháng thể âm tính vẫn không loại trừ được AIH vì 5,8% bệnh nhân trở nên dương tính với các tự kháng thể ở lần khám lại.¹⁰ Vì

vậy, sinh thiết gan là một công cụ hữu ích giúp chẩn đoán, tiên lượng và quyết định liệu trình điều trị ở những bệnh nhân AIH. Sinh thiết gan còn giúp phân biệt viêm gan do EBV nguyên phát với các đặc điểm tự miễn dịch (giả AIH) với viêm gan tự miễn thực sự sau nhiễm EBV. Giả AIH sẽ thấy sự xuất hiện của EBV trong mô bệnh học gan mà không có biểu hiện viêm của AIH, ngược lại AIH thực sự sau nhiễm EBV thì không thấy sự tồn tại của EBV trong nhu mô gan mà có hình ảnh đặc trưng của AIH. Hai hình thái này sẽ khác nhau về đáp ứng điều trị với liệu pháp ức chế miễn dịch và tiên lượng bệnh. Bệnh nhân của chúng tôi định hướng trên mô bệnh học gan là AIH khởi phát sau nhiễm EBV vì các tế bào gan tập trung từng cụm tạo hình ảnh “hoa hồng - Rosette”, đây là hình ảnh mô bệnh học đặc trưng của AIH và nhuộm hóa mô

miễn dịch không phát hiện thấy EBV trong nhu mô gan và các tế bào lympho ở gan.¹¹

Biểu hiện lâm sàng của AIH rất đa dạng, nồng độ IgG và các tự kháng thể trong huyết thanh không đặc hiệu, vì vậy việc chẩn đoán AIH phải dựa vào một loạt các tiêu chí tính điểm. Tiêu chuẩn chẩn đoán AIH lần đầu tiên được đưa ra bởi hiệp hội viêm gan tự miễn quốc tế (IAIHG) vào năm 1993.⁵ IAIHG đã đề xuất một hệ thống tính điểm đơn giản vào năm 2007 để sử dụng trong nhi khoa, bao gồm bốn đặc điểm: (1) sự hiện diện của các tự kháng thể, (2) nồng độ IgG tăng cao, (3) hình ảnh viêm gan trên mô bệnh học và (4) không có sự xuất hiện của viêm gan siêu vi. Pathtak S và Kamat D đã dựa trên hệ thống tính điểm AIH của hiệp hội viêm gan tự miễn quốc tế, tổng hợp các nghiên cứu trên trẻ em và đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán ở trẻ em.¹²

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán AIH ở trẻ em¹²

Thông số	Đặc điểm
1 Loại trừ các nguyên nhân phổ biến gây viêm gan ở trẻ em	Viêm gan virus A, B, C; bệnh Wilson, thiếu alpha-1 antitrypsin, gan nhiễm mỡ
2 Nồng độ transaminase huyết thanh tăng cao	> giới hạn trên bình thường của xét nghiệm
3 Nồng độ IgG huyết thanh tăng cao	> giới hạn trên bình thường theo lứa tuổi
AIH type 1: ANA và/hoặc SMA+	≥ 1:20
4 AIH type 2: Anti LKM-1 và/hoặc anti LC-1	≥ 1:10
AIH type 1 hoặc AIH type 2: Anti SLA	Dương tính bất kì giá trị nào
5 Mô học gan có bằng chứng viêm gan	Viêm gan bề mặt hoặc đa tiểu thùy
6 Hình ảnh chụp đường mật bình thường	Cộng hưởng từ đường mật hoặc chụp đường mật ngược dòng

Chú ý: Tất cả các tiêu chí trên không nhất thiết phải cùng xuất hiện trong chẩn đoán AIH

AIH được chia làm 3 type dựa vào sự xuất hiện của các tự kháng thể đặc trưng, mối liên kết với haplotype HLA, tuổi khởi phát và tiên lượng. Trong đó chủ yếu là AHI-1 (90%) và AHI-2 (10%), hiếm gặp AHI-3. AIH-2 với đặc trưng là các kháng thể anti LKM-1, anti LC-1,

đôi khi là anti LKM-3, liên kết với HLA DR3 và DR7 và thường khởi phát ở trẻ nhỏ và thanh niên, thường diễn biến cấp tính, tỉ lệ thất bại với điều trị cao và cần điều trị lâu dài.⁵ Bệnh nhân của chúng tôi có đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán AIH-2, dường như nhiễm EBV đã làm khởi phát

và bọc lộ AIH-2 trong trường hợp này. Theo tìm hiểu của chúng tôi, AIH khởi phát sau nhiễm EBV chủ yếu là AIH-1, hiếm gặp AIH-2. Hầu hết tình trạng nhiễm EBV trước đó là nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân (IM), chỉ có 1 trường hợp là nhiễm EBV mạn tính thể hoạt động (Chronic active Epstein-Barr virus infection - CAEBV). Thời gian trung bình được chẩn đoán AIH sau nhiễm EBV có thể rất sớm ngay trong giai đoạn đang nhiễm EBV hoặc vài tháng sau đó (Bảng 2).

Bảng 2. Tổng hợp các nghiên cứu về EBV gây khởi phát viêm gan tự miễn

Nghiên cứu	Tuổi, giới	Tình trạng nhiễm EBV	Thời điểm chẩn đoán AIH sau nhiễm EBV	Type AIH
Vento và cộng sự (1995) ¹³	Nữ, 24 tuổi	IM	4 tháng	AIH-1
	Nữ, 15 tuổi	IM	3 tháng	AIH-1
Cabibi (2008) ⁸	Nam, 31 tuổi	IM	10 tháng	AIH-1
Nakajima và cộng sự (2005)	Nữ, 10 tuổi	IM	2 tháng	AIH-1
Valerio và cộng sự (2002)	Nữ, 5 tuổi	IM	2 tháng	AIH-1
Busari K và Ricardo J (2020) ¹⁴	Nữ, 19 tuổi	IM	Sớm, ngay trong giai đoạn nhiễm EBV	AIH-2
Zellos và cộng sự (2013) ⁷	Nữ, 26 tháng	IM	Vài tháng	AIH-2
Wada và cộng sự (2013)	Nam, 61 tuổi	CAEBV		AIH-1

Theo quan điểm di truyền học, sự tương tác giữa virus và tính nhạy cảm của vật chủ có thể dẫn đến biểu hiện lâm sàng của các bệnh tự miễn, thông qua việc giải phóng các cytokine đã kích hoạt các tế bào T tự động hoạt động, thay đổi quá trình xử lý và trình diện kháng nguyên bằng cách bắt chước các phân tử.^{4,6} Pender đã đưa ra giả thuyết rằng EBV tồn tại dai dẳng suốt đời trong các tế bào lympho B nhớ và có thể tích hợp vào các tế bào biểu mô (trong đó có tế bào biểu mô gan) và hoạt động như một tế bào trình diện kháng nguyên. Các tế bào lympho B nhớ bị nhiễm EBV sẽ trình diện kháng nguyên, đồng thời phát các tín hiệu kích thích chuyển tới các tế bào lympho T-CD4 và ức chế các tế bào này không trải qua quá trình

chết theo chương trình. Trẻ em mang halotype HLA-DR7 (DRB1*0701) dễ bị AIH-2 hơn và tiên lượng nặng hơn so với các trẻ không mang gen này.¹⁵

Báo cáo ca bệnh của Zellos và cộng sự, Busari và Ricardo cho thấy sau giai đoạn IM các bệnh nhân đều ở trạng thái EBV tiềm tàng và không phát hiện được EBV bằng phương pháp Realtime PCR nên được điều trị đơn thuần bằng phác đồ viêm gan tự miễn. Bệnh nhân của chúng tôi có tải lượng EBV tăng cao dai dẳng trong máu ngoại vi cả trước và sau điều trị Acyclovir. Với mối lo ngại tải lượng EBV tăng cao kéo dài sẽ dẫn đến các thể lâm sàng tiên lượng xấu của EBV (u lympho, hội chứng thực bào máu, bệnh mô bào Langerhans và

nhiễm EBV mạn hoạt động) nên chúng tôi quyết định dùng tiếp thuốc kháng virus Gancyclovir song song với các thuốc điều hòa miễn dịch. Azathioprin và Prednisolone là các thuốc chính có tác dụng điều hòa miễn dịch được dùng để điều trị AIH và đồng thời cũng được sử dụng trong điều trị EBV. Bệnh nhân của chúng tôi có tiên lượng lâu dài không tốt vì AIH-2 có xu hướng tái phát, có thể cần điều trị suốt đời và tải lượng EBV tăng cao kéo dài có nguy cơ tiến triển thành các thể lâm sàng tiên lượng xấu. Vì vậy, bệnh nhân cần tiếp tục được theo dõi sát trong quá trình điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Epstein - Barr virus (EBV) là một nguyên nhân gây viêm gan, mức độ viêm gan thường nhẹ và thoáng qua. Ở trẻ nhiễm EBV mà có biểu hiện viêm gan kéo dài cần loại trừ viêm gan do các căn nguyên khác. Khi xuất hiện các tự kháng thể đặc hiệu với viêm gan tự miễn nên cân nhắc sinh thiết gan và phối hợp các xét nghiệm để chẩn đoán viêm gan tự miễn.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến bố mẹ bệnh nhân đã đồng ý để chúng tôi thực hiện báo cáo ca bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2010:1989-2010.
2. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Haematol*. 2012;19(1):14-20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834daa08.
3. Shaukat A, Tsai HT, Rutherford R,

Anania FA. Epstein-Barr virus induced hepatitis: An important cause of cholestasis. *Hepato Res*. 2005;33(1):24-6. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.06.005.

4. Toussiro E and Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2008;22(5):883-896. DOI: 10.1016/j.berh.2008.09.007.

5. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76. DOI: 10.1002/hep.22322.

6. Sevilla J, Escudero M, Jiménez R, et al. Severe systemic autoimmune disease associated with EpsteinBarr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(12):831-3.

7. Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, et al. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact?. *Annals of Hepatology*. 2013;12(1):147-151.

8. Daniela cabibi. Autoimmune hepatitis following Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep*. 2008; Published online 2008 Nov 20. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0071.

9. Odumade O.A, Hogquist K.A, Balfour H.H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):193-209. doi: 10.1128/CMR.00044-10.

10. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25:541-547. doi:10.1002/hep.510250308.

11. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):58-72. doi: 10.1053/j.gastro. 2010.04.053.

12. Pathak S and Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatric Annals*. 2018;47(2):81-86. doi: 10.3928/19382359-20180126-01.
13. Vento S, Guella L, Mirandola F, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet*. 1995;346:608-9. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91438-2.
14. Busarai K, Ricardo J. Type 2 Autoimmune Hepatitis Due to Acute Epstein Barr Virus Infection or is it the Other Way Around?. *Academic Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020;2(4). DOI:10.33552/AJGH.2020.02.000541.
15. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol*. 2003;24(11):584-8. DOI: 10.1016/j.it.2003.09.005.

Summary

EPSTEIN-BARR VIRUS AS A TRIGGER OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

Epstein-Barr virus (EBV) is a cause of infectious mononucleosis hepatitis. This condition is usually mild and self-limiting. Occasionally EBV can be a trigger for autoimmune hepatitis. We report a case of a female teenager diagnosed with infectious mononucleosis hepatitis following an EBV infection. After treatment with antiviral drugs, level of serum transaminases were significantly raised, Immunoglobulin G (IgG) was consistently elevated, anti-smooth muscle antibody (LC-1) was positive, and liver biopsy showed typical characteristics of autoimmune hepatitis. In adolescents with EBV infection who have persistent hepatitis, other causes of hepatitis should be ruled out. In the presence of specific liver-related autoantibodies, the physicians should consider a liver biopsy and combine tests to diagnosis autoimmune hepatitis.

Keywords: Epstein - Barr virus (EBV), autoimmune hepatitis (AIH), children.