



# Pfeiffer, ziekte van Richtlijn

epstein-barr-virus (EBV)

## Samenvatting

**Verwekker:** Epstein-barr-virus

**Besmettingsweg:** Direct via speekselcontact, indirect via voorwerpen.

**Incubatietijd:** Meestal rond de 42 dagen, met een spreiding van 32-49 dagen.

**Besmettelijke periode:** Gedurende de ziekteperiode tot soms 18 maanden na actieve infectie.

**Maatregelen:** -

**Symptomen:** Meestal geen. Algemene malaise, moeheid, koorts, faryngitis met matig tot sterk vergrote tonsillen en lymfadenopathie.

## Versiebeheer

Vastgesteld door LOI: 9 juni 2020. De richtlijn is herzien onder leiding van Henri van Werkhoven, UMC Utrecht.

Het hoofdstuk diagnostiek is herzien onder leiding van de NVMM. Vastgesteld NVMM: september 2018

Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:

- Algemeen: verwijzingen naar de literatuur opgenomen in de tekst.
- Incidentie in Nederland toegevoegd.
- Toegevoegd wat bekend is over complicaties van EBV tijdens de zwangerschap.
- Toegevoegd dat maternale antistoffen soms in moedermelk voorkomen.
- Informatie over verticale transmissie toegevoegd (via placenta/lactatie).
- Informatie over besmettingsrisico zwangere vrouwen toegevoegd.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

De verwekker van de ziekte van Pfeiffer is het Epstein-Barr-virus (EBV). Dit behoort tot de herpesviridae (humaan herpesvirus 4; HHV-4). De individuele virionen (180-200 nm in doorsnee inclusief envelop) bestaan uit een nucleocapside en een envelop met diverse glycoproteïnen. Het EBV-genoom bestaat uit lineair dubbelstrengs DNA dat codeert voor ongeveer 85 genen (Amon 2005).

### Pathogenese

Het EBV infecteert de mens via het lymfoïd weefsel van de oropharynx. Hier worden eerst de epitheelcellen en dan de B-cellen geïnfecteerd. Er ontstaan vervolgens twee soorten reacties (Cohen 2000):

- Lytische infectie, met vorming van nieuw vrij virus; hierdoor worden weer andere B-cellen geïnfecteerd.

- Latente vorm: de geïnfecteerde B-cel neemt het fenotype aan van een B-memory cel, waardoor deze langdurig overleeft. De cel blijft in staat zich te delen. Het virus blijft daardoor latent aanwezig en kan reactiveren.

Tijdens de acute infectie is tot enkele procenten van de perifere B-cellen geïnfecteerd met EBV, na enkele maanden is dit nog 1-50 per miljoen (Cohen 2000). Het bloedbeeld ontstaat aanvankelijk door een abnormale proliferatie van B-cellen, later gevolgd door proliferatie van T-cellen die ten gevolge van de primaire immunrespons specifiek gericht zijn op door EBV-geïnfecteerde cellen (Cohen 2000).

## Incubatieperiode

Meestal rond de 42 dagen, met een spreiding van 32-49 dagen. (Balfour, 2013) (Hoagland 1955, Dunmire 2015).

## Ziekteverschijnselen

Bij het merendeel van de infecties vindt een symptoomloze seroconversie plaats. De leeftijd van de patiënt is van invloed op de symptomatologie. Bij jonge kinderen verloopt de infectie meestal asymptomatisch of er zijn atypische verschijnselen zoals exantheem, granulocytopenie of een longontsteking (interstitiële pneumonie).

Bij jongvolwassenen wordt de presentatie van klachten meestal gekenmerkt door de trias keelpijn, koorts en lymfadenopathie (Cohen 2000, Dunmire 2015). Bij ouderen met een primaire EBV-infectie treedt er naast koorts vaker hepatitis en geelzucht op en minder vaak keelpijn en lymfadenopathie dan bij adolescenten of jongvolwassenen (Womack, Am Fam Physician. 2015).

Bij ziekte kunnen de symptomen abrupt ontstaan, maar meestal worden ze voorafgegaan door een week van prodromen: algemene malaise, hoofdpijn, koorts, keelpijn, rillerigheid en anorexie. Het bekende beeld bij de ziekte van Pfeiffer is: moeheid, koorts (oplopend in de eerste week, verdwenen na 2 tot 4 weken), pharyngitis met matig tot sterk vergrote tonsillen (75-90% van de gevallen) en lymfadenopathie met name in de hals (80-90% van de gevallen). Daarnaast komen vaak voor: splenomegalie (50% van de gevallen), hepatomegalie (12% van de gevallen) en tekenen van levercelparenchym schade (verhoogd ASAT, ALAT, LDH en AF bij het merendeel van de patiënten). Ook kunnen er tekenen van cholestase zijn (verhoogd gamma GT en bilirubine) met hierbij de kliniek van geelzucht (icterus).

Zeldzame complicaties zijn: hematologische afwijkingen, myocarditis, miltruptuur, hepatitis en neurologische complicaties (Cohen 2000, Jenson 2000).

Een relatie met het chronisch vermoeidheidssyndroom is niet bewezen. Patiënten kunnen na het doormaken van de ziekte van Pfeiffer wel langdurig (>6 maanden) vermoeidheidsklachten houden (White 1995). Door ophoping van B- of T-cellen die het virus produceren en getransformeerde B-cellen kunnen infarcten ontstaan in vitale organen; dit kan in zeer zeldzame gevallen leiden tot de dood (Quintanilla-Martinez 2000, Salama 2008).

Er is een (vermoedelijk causaal) verband tussen EBV en de ziekte van Hodgkin en non-hodgkin lymfomen (Jarrett 2003, Takacs 2009). Bij transplantatiepatiënten en andere immuungecompromitteerde patiënten is EBV geassocieerd met lymfoproliferatieve ziekten, zoals B-cellymfoom (Cohen 2000, Nalesnik 2000) en posttransplantatie-lymfoproliferatieve ziekte (PTLD) (Barrett 2000). In heel Afrika wordt het EBV geassocieerd met het Burkitt-lymfoom, in Noord-Afrika en Zuidoost-Azië ook met het nasopharyngeaal carcinoom (Cohen 2000).



### **Ziekteverschijnselen bij zwangerschap**

Primaire EBV-infectie van de moeder tijdens de zwangerschap komt weinig voor (0.1-2.5%), verklaarbaar door de hoge graad van seropositiviteit bij volwassenen. (Haeri 2011, Costa 1985, Fleischer 1984). Reactivaties t.g.v. de zwangerschap komen vaker voor (zie Natuurlijke immuniteit bij zwangerschap).

De gevolgen van een actieve EBV-infectie (primaire infectie of reactivatie) tijdens de zwangerschap op de vrucht zijn niet eenduidig, maar verticale transmissie van EBV tijdens de zwangerschap komt zelden voor (zie Besmettingsweg en Verhoogd risico bij zwangerschap).

Over de gevolgen van EBV-infectie of reactivatie tijdens de zwangerschap voor de moeder is weinig bekend. In 1 studie is een associatie gevonden tussen seronegativiteit voor EBV in het eerste trimester van de zwangerschap en het optreden van pre-eclampsie; het risico hierop steeg van 3.1% bij seropositiviteit naar 10% bij seronegativiteit (Trogstad 2001). Onduidelijk is in hoeverre dit te maken had met primaire EBV-infecties tijdens de zwangerschap. Echter, IgG-antistoffen tegen het EBV nucleair (of kern) antigeen (EBNA) lijken te kunnen kruisreageren met een op de placenta tot expressie komende receptor, en affiniteit van antistoffen tegen EBNA was hoger bij zwangeren met pre-eclampsie vergeleken met andere zwangere vrouwen of nullipara (Elliott 2016).



### **Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid**

Na een EBV-infectie kan werkherleving plaatsvinden na klinisch herstel. Vanwege het risico op een miltruptuur dienen zware en mechanisch belastende taken, contactsporten en vibratiebelasting vermeden te worden gedurende 2 maanden na het begin van de ziekte. Verder dient rekening te worden gehouden met mogelijke restverschijnselen/complicaties (zie 2.4.1). Zo nodig bij hervatting van werk de bedrijfsarts consulteren.

### **Natuurlijke immuniteit**

Na een doorgemaakte infectie (symptomatisch of asymptomatisch) heeft de persoon levenslang antistoffen tegen EBV. De humorale immuunrespons is echter minder belangrijk voor het onder controle krijgen van de infectie. (Cohen 2000) Na infectie blijft het virus latent aanwezig in de B-lymfocyten. EBV wordt na een primaire infectie bij gezonde personen vooral onder controle gehouden door de adaptieve, cellulaire immuniteit. Bij immuunsuppressie, door wat voor reden dan ook, kan virusreproductie plaatsvinden en kunnen makkelijker EBV-geassocieerde maligniteiten ontstaan. (Cohen 2000)



### **Natuurlijke immuniteit bij zwangerschap**

Reactivaties t.g.v. de zwangerschap komt voor bij 32-53% van de zwangere vrouwen in westerse landen, wat hoger is dan niet-zwangere leeftijdsgenoten (Haeri 2010, Costa 1985, Fleischer 1983). Maternale antistoffen tegen EBV kwamen voor in moedermelk bij 17% van de moeders in een kleine (n=42) studie (Junker 1991).

## Reservoir

De mens.

## Besmettingsweg

De oropharynx van de mens is de belangrijkste porte d'entree en porte de sortie.

### Direct

Overdracht vindt plaats via speekselcontact door bijvoorbeeld zoenen (Hoagland 1955), vandaar de naam 'kissing disease'. Ook kan het virus via bloedtransfusie en orgaan- of beenmergtransplantatie overgedragen worden (Dunmire 2015). Bij bloedtransfusie wordt niet getest op EBV-positiviteit (CBO 2011). EBV kan mogelijk ook seksueel overgedragen worden (Näher 1992).

### Indirect

Via voorwerpen (bijv. tandenborstel of beker), waarschijnlijk zolang dit nog vochtig speeksel van de infectieuze persoon bevat.

### Aerogeen

Het virus wordt niet overgebracht via aërosolen; herpesviridae overleven heel slecht in de lucht.



### Perinatale overdracht

Verticale transmissie van EBV tijdens de zwangerschap komt zeer zelden voor, 0.1 tot 0.3% o.b.v. PCR van amniocentesevloeistof (Gervasi 2012, Miller 2009, Baschat 1993). Een aantal wat kleinere studies vond geen aanwijzingen voor verticale transmissie, wat past bij de zeer lage kans hierop (Van den Veyver 1998, Fleisher 1983, Wenstrom 1998, Reddy 2005). Eén week postpartum werd bij 2 van de 67 (3%) neonaten EBV-DNA gevonden in bloed; alle moeders in deze studie waren EBV-seropositief (Meyohas 1996). Hierbij is echter onduidelijk of de transmissie voor, tijdens, of kort na de bevalling plaatsvindt. In een case-controlle studie werden d.m.v. de hielprik bij 3 (0.9%) van de 339 kinderen met cerebrale parese EBV DNA gevonden, tegenover geen van de 594 controlekinderen (McMichael 2012).

EBV wordt tevens uitgescheiden via moedermelk (Junker 1991, Glenn 2012, Daud 2015). Dit lijkt echter geen belangrijke transmissieroute te zijn voor vroege infectie van kinderen (Kusuhara 1997). Pasgeborenen vertonen geen reactie op het virus of maken de infectie subklinisch door.

## Besmettelijke periode

Virusuitscheiding vindt in hoge mate plaats gedurende de ziekteperiode tot soms 18 maanden na een actieve infectie. Men moet er echter van uitgaan dat van de gezonde bevolking die de infectie heeft doorgemaakt (en dus antistoffen heeft), iedereen het virus periodiek kan uitscheiden in lagere maar wel besmettelijke concentraties (Cohen 2000).

## Besmettelijkheid

Het EBV is zeer besmettelijk bij direct contact met besmet speeksel in het oropharynxgebied.

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM.

## **Microbiologische diagnostiek**

Het bloedbeeld bij een acute EBV-infectie is vaak opvallend: meer dan 50% mononucleaire cellen met meer dan 10% atypische lymfocyten. Hetzelfde beeld is echter te zien bij diverse andere infecties (bijvoorbeeld CMV-infectie of rubella) en bij acute lymfoblastaire leukemie. Vaak is er sprake van een granulocytopenie en/of een trombocytopenie. Bij het merendeel van de patiënten zijn er ook leverfunctiestoornissen.

Van oudsher maakte men gebruik van de reactie van Paul-Bunnell die gebaseerd is op het aantonen van heterofiele agglutinerende antistoffen. Deze reactie berust op de aanwezigheid van een polyclonale B-cel-respons vroeg in de infectie. Tijdens deze respons worden onder meer antistoffen gevormd die in staat zijn schapenerythrocyten tot in hoge verdunningen (> 1/640) te agglutineren.

Tegenwoordig wordt in plaats van de Paul Bunnell vaak gebruik gemaakt van sneltesten gebaseerd op de agglutinaties van latexpartikels, die gecoat zijn met glycoproteïnen van runder- of paarderythrocyten, om heterofiele antistoffen aan te tonen. Helaas is de sensitiviteit van deze sneltesten, met name vroeg in het ziektebeeld en bij jonge kinderen, niet heel hoog. De specificiteit is hoger, zeker in combinatie met een passend klinisch beeld. Heterofiele antistoffen kunnen soms tot een jaar na infectie aantoonbaar blijven.

## **Directe diagnostiek**

Directe diagnostiek naar EBV heeft vooral toegevoegde waarde bij verdenking op een reactivatie van een latent aanwezige infectie bij mensen met een immuunstoornis. Reactivatie van EBV is geassocieerd met onder andere het ontstaan van lymfomen. Met behulp van moleculaire technieken (PCR) kan EBV in bloed worden aangetoond.

## **Indirecte diagnostiek**

Voor het aantonen van een acute EBV-infectie is serologie de standaard. Bij een acute EBV-infectie worden vroeg in de infectie heterofiele antistoffen gevormd als gevolg van polyclonale stimulatie van B-cellen. Van oudsher werd hiervoor de Paul-Bunnell-test gedaan: schapenerythrocyten agglutineerden bij aanwezigheid van heterofiele antistoffen. Tegenwoordig is deze test vervangen door commerciële sneltesten. Bij een typisch klinisch beeld van acute EBV is de specificiteit van deze sneltesten hoog: een positieve test hoeft niet bevestigd te worden met serologie. Met name bij kinderen en in het vroege stadium van infectie is de gevoeligheid echter verminderd. Een negatieve test moet dan ook gevolgd worden door het bepalen van EBV-specifieke antistoffen.

De standaard serologische bepalingen bestaan uit IgM en IgG tegen het virus capsid antigeen (= VCA), en antistoffen tegen het kernantigeen van EBV (= EBNA). Met deze serologische bepalingen is onderscheid te maken tussen een acute EBV-infectie (IgM en IgG VCA positief, Ig EBNA negatief) en een doorgemaakte infectie (IgM VCA negatief, IgG VCA positief, Ig EBNA positief). In principe blijven IgG VCA en Ig EBNA levenslang aantoonbaar. Een klein deel van de mensen (5-10%) is niet in staat antistoffen tegen EBNA te maken; deze zal negatief blijven ondanks de eerder doorgemaakte infectie.

Sommige laboratoria bepalen ook antistoffen tegen het 'early antigen (EA)' van EBV. Antistoffen tegen EBV-EA zijn in het algemeen enkele weken na infectie aantoonbaar, en kunnen tot enkele maanden na infectie detecteerbaar blijven.

## **Typering voor bron- en contactonderzoek**

N.v.t.

## Niet-microbiologische diagnostiek

Mensen met een acute EBV-infectie hebben vaak typische afwijkingen in het bloedbeeld: in ongeveer 70% van de infecties zijn atypische lymfocyten aantoonbaar. Atypische lymfocyten zijn echter niet specifiek voor EBV en zijn ook aantoonbaar bij bijvoorbeeld infecties met CMV, HIV en virale hepatitis.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

- Kinderen < 5 jaar
- Adolescenten en jongvolwassenen

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Ernstige complicaties zijn zeldzaam en kunnen optreden bij een falende immunologische afweer van de gastheer. Deze complicaties zijn:

- Een chronische persisterende EBV-infectie ((severe) chronic active EBV infection, (S)CAEBV) (Cohen 2000, Maia 2000).
- Hoge case fatality rate bij mannen met het XLP-syndroom (geslachtsgebonden lymfoproliferatie syndroom), door een afwijkende afweerreactie tegen EBV op erfelijke basis (Cohen 2000).
- Er is een verhoogde kans op het ontstaan van posttransplant lymfo-proliferatieve disorder (PTLD) bij transplantatiepatiënten. Het grootste risico op een PTLT bestaat bij ontvangers die zelf EBV-negatief zijn ten tijde van de transplantatie. Deze patiënten hebben een grote kans dat ze hun eerste infectie met het EBV doormaken terwijl ze zich in een immunosuppressieve status bevinden (Cohen 2000, Nalesnik 2000). Bij stamceltransplantatie is er ook een verhoogde kans op PTLT wanneer de ontvanger seropositief terwijl de donor seronegatief is en dus geen EBV-specifieke cytotoxische T-cellen heeft (Styczynski 2016).



### Verhoogd risico bij zwangerschap

Er zijn enkele case reports van congenitale afwijkingen die worden toegeschreven aan intra-uteriene EBV-infectie (Avgil 2006, Tomai 2011). Epidemiologische studies over mogelijke associaties tussen een actieve EBV-infectie en abnormale zwangerschapsuitkomst (foetale sterfte voor de 21<sup>e</sup> week, antenatale en perinatale aandoeningen) spreken elkaar tegen (Eskild 2005, Icart 1981, (Haeri 2010, Costa 1985, Avgil 2008, Fleischer 1984). De studies zijn over het algemeen klein en van matige methodologische kwaliteit. Er zijn ook tegenstrijdige resultaten over de associatie tussen EBV-IgM-seropositiviteit tijdens de zwangerschap en het later ontwikkelen van leukemie bij het kind (Lehtinen 2003, Tedeschi 2007 (nieuwe analyse van zelfde cohort als Lehtinen 2003), Tedeschi 2009).

Samenvattend geeft de literatuur geen eenduidig beeld over de mogelijke gevolgen van een actieve EBV-infectie tijdens de zwangerschap, echter het lijkt erop dat de risico's op negatieve uitkomsten van de zwangerschap klein zijn. Er zijn geen aanwijzingen dat specifieke maatregelen nodig en zinvol zijn. (Avgil 2006)



### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Er is weinig bekend over arbeidsgerelateerde besmettingen door het EBV. Het is aannemelijk dat medewerkers in kinderdagverblijven, verpleegkundigen en verzorgenden (ook gehandicaptenzorg) een verhoogd risico lopen. De ziekte komt vooral voor in gesloten gemeenschappen van jeugdige personen, bijvoorbeeld in (studenten)instellingen, kazernes en internaten). Er gelden geen extra maatregelen voor zwangeren.

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

In West-Europa en de Verenigde Staten ligt de piek van voorkomen van de ziekte van Pfeiffer op vijftien tot vijfentwintigjarige leeftijd. In Afrika is de mediane leeftijd van het optreden van Burkitt-lymfoom 7 tot 9 jaar. In Noord-Afrika en Zuidoost-Azië is de leeftijdsspecifieke incidentie van nasopharyngeaal carcinoom het hoogste tussen de 25 en 50 jaar.

In ontwikkelingslanden vormt de ziekte van Pfeiffer nauwelijks een probleem omdat vrijwel alle kinderen voor hun tiende jaar geïnfecteerd zijn met het EBV en er zich dan meestal nog geen symptomatische ziekte van Pfeiffer ontwikkelt.

Burkitt-lymfoom doet zich voor bij kinderen in Afrika in gebieden waar ook veel *Plasmodium falciparum*-infecties gezien worden; een relatie met dit pathogeen wordt vermoed (Aguilar 2017). Het is daar het meest voorkomend kinder-carcinoom (hoogste incidentie 5/100.000 bevolking).

Nasopharyngeaal carcinoom komt voor in associatie met EBV bij mensen van Chinese herkomst, bijvoorbeeld 25/100.000 in Hongkong.

### Voorkomen in Nederland

De verspreiding in Nederland is vergelijkbaar met andere westerse landen. De helft van de personen boven de 5 jaar heeft een infectie doorgemaakt, in de meeste gevallen asymptomatisch. Dit is de eerste piek van seroconversie.

De tweede piek van seroconversie valt op jongvolwassen leeftijd en leidt tot mononucleosegevallen. Ook volwassenen kunnen een acute EBV-infectie doormaken, al heeft dan al 90-95% van de mensen antistoffen ontwikkeld. Op basis van huisartsenregistratie is de incidentie van ziekte van Pfeiffer in Nederland 0,9 per 1000 inwoners per jaar. (NIVEL 2014)



### Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) kreeg in de periode 2006 t/m 2015 drie meldingen van een (mogelijk) werkgerelateerde EBV-besmetting. Het betrof een verpleegkundige, een twijfelachtige beroepsgebonden besmetting van een Inspecteur in een financiële instelling en besmetting van een technisch medewerker, mogelijk tijdens een dienstreis.

## Preventie

### Immunisatie

Geen.

### Algemene preventieve maatregelen

Er zijn geen bijzondere hygiënemaatregelen nodig.



### **Preventieve maatregelen bij zwangeren**

Er zijn geen preventieve maatregelen bij zwangeren nodig.



### **Preventieve maatregelen op het werk**

Het is van belang voorlichting te geven over het vóórkomen, de wijze van transmissie (via speeksel maar ook indirect via handen of voorwerpen) en over het belang van een consequente en goede basishygiëne (met name handenwassen). (<https://www.kiza.beroepsziekten.nl/>)

### **Desinfectie**

Conform de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Geen.



### **Melden als beroepsziekte**

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), [www.beroepsziekten.nl](http://www.beroepsziekten.nl). EBV valt in risicoklasse 2 van de biologische agentia.

### **Inschakelen van andere instanties**

Niet noodzakelijk.

### **Bronopsporing**

Bronopsporing is niet zinvol. Doordat 90% van de volwassen bevolking een primaire infectie heeft meegemaakt en waarschijnlijk van tijd tot tijd het virus actief uitscheidt, zullen er in veel gevallen meerdere potentiële bronnen zijn.

### **Contactonderzoek**

Contactonderzoek is niet zinvol. Doordat 90% van de volwassen bevolking een primaire infectie heeft meegemaakt en waarschijnlijk van tijd tot tijd het virus actief uitscheidt, is contact met het virus niet te vermijden. Op kinderleeftijd wordt de infectie meestal subklinisch doorgemaakt en 90% van de volwassenen heeft antistoffen tegen het virus.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Geen.





### **Maatregelen ten aanzien van zwangeren**

Er zijn geen aanwijzingen dat specifieke maatregelen nodig en zinvol zijn. Een primaire infectie tijdens de zwangerschap is geen reden voor abortus. Pasgeborenen vertonen geen reactie op het virus of maken de infectie subklinisch door.

### **Wering van school of kinderdagverblijf**

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.



### **Wering van werk**

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Geen.

### **Behandeling**

Meestal is er geen behandeling nodig. Eventuele complicaties zullen verdere behandeling nodig maken. Behandeling met specifieke antivirale middelen (aciclovir) remt wel de virusproductie maar heeft geen invloed op het beloop van de ziekte.

Bij EBV-reactivatie bij patiënten met hoog risico op PTLD wordt pre-emptief behandeld met rituximab en indien mogelijk het verlagen van de immuunsuppressie. Rituximab en verlagen van immuunsuppressie is eveneens de behandeling voor PTLD (Styczynski 2016).

## **Historie**

De ontdekking van de ziekte van Pfeiffer wordt toegeschreven aan Filatov en Pfeiffer, die eind negentiende eeuw ongeveer tegelijkertijd een ziektebeeld beschreven bestaande uit koorts, malaise, keelpijn, lymfadenopathie en hepatosplenomegalie (Drüsenfieber).

De ziekte van Pfeiffer, of Mononucleosis infectiosa wordt verder gekenmerkt door een bloedbeeld met veel abnormale lymfocyten. In 1932 werd door Paul en Bunnell een test ontwikkeld waardoor middels een agglutinatiereactie hoge titers agglutininen tegen erythrocyten van schapen in het serum van mononucleosispatiënten werden gevonden. Deze test is jarenlang als diagnostisch criterium voor de ziekte gebruikt.

De ontdekking van EBV begon in 1958 met de beschrijving van een bijzondere, eigenlijk exotische tumor door de Britse chirurg Denis Burkitt: een endemisch voorkomend lymfoom, vooral van de kaak, bij jonge kinderen in Centraal-Afrika. In 1964 trof de patholoog Anthony Epstein, na voorafgaande weefselkweek met elektronenmicroscopie, herpesviruspartikels in de tumorcellen aan. Het virus kreeg de naam van Epstein en van de hierbij betrokken studente Yvonne Barr (Kroes 1998). In 1968 legden Henle en Henle de definitieve relatie tussen mononucleosis infectiosa en EBV.

## Literatuur

- Agborsangaya CB, Lehtinen T, Toriola AT, et al. Association between Epstein-Barr virus infection and risk for development of pregnancy-associated breast cancer: joint effect with vitamin D? *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):116-20. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.006.
- Amon W, Farrell PJ. Reactivation of Epstein-Barr virus from latency. *Rev Med Virol*. 2005 May-Jun;15(3):149-56.
- Aguilar R, Casabonne D, O'Callaghan-Gordo C, et al. Assessment of the Combined Effect of Epstein-Barr Virus and Plasmodium falciparum Infections on Endemic Burkitt Lymphoma Using a Multiplex Serological Approach. *Front Immunol*. 2017 Oct 26;8:1284. doi: 10.3389/fimmu.2017.01284.
- Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol*. 2006 May;21(4):436-45. Epub 2005 Jan 8.
- Avgil M, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Epstein-Barr virus infection in pregnancy--a prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2008 Aug;25(4):468-71. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.04.004.
- Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013 Jan 1;207(1):80-8.
- Barrett JC. Post-transplantation Lymphoproliferative Disease. *Herpes*. 2000 Feb;7(1):4-8.
- Baschat AA, Towbin J, Bowles NE, et al. Prevalence of viral DNA in amniotic fluid of lowrisk pregnancies in the second trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Jun;13(6):381-4. doi:10.1080/jmf.13.6.381.384
- CBO 2011, Richtlijn Bloedtransfusie: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Bloedtransfusie-2.0-11-11-2011-1.pdf>
- Cohen J., Epstein-Barr virus infection. Review. *The New England Journal of Medicine* 2000;481-492.
- Costa S, Barrasso R, Terzano P et al. Detection of active Epstein-Barr infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol*. 1985 Jun;4(3):335-6.
- Daud II, Coleman CB, Smith NA, et al. Breast Milk as a Potential Source of Epstein-Barr Virus Transmission Among Infants Living in a Malaria-Endemic Region of Kenya. *J Infect Dis*. 2015 Dec 1;212(11):1735-42. doi: 10.1093/infdis/jiv290.
- De Pascale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012 Feb 12; 1(1): 31–43.
- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015; 390: 211–240.
- Elliott SE, Parchim NF2, Kellems RE, et al. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin Immunol*. 2016 May 12;168:64-71.
- Eskild A, Bruu AL, Stray-Pedersen B, Jennum P. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. *BJOG*. 2005 Dec;112(12):1620-4.
- Fleisher G, Bolognese R. Persistent Epstein-Barr virus infection and pregnancy. *J Infect Dis*. 1983 Jun;147(6):982-6.
- Fleisher G, Bolognese R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy: a prospective study. *J Pediatr*. 1984 Mar;104(3):374-9.
- Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 October ; 25(10): 2002–2013. doi:10.3109/14767058.2012.683899.
- Glenn WK, Whitaker NJ, Lawson JS. High risk human papillomavirus and Epstein Barr virus in human breast milk. *BMC Res Notes*. 2012 Sep 1;5:477. doi: 10.1186/1756-0500-5-477.
- Haeri S, Baker AM, Boggess KA. Prevalence of Epstein-Barr virus reactivation in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2010 Oct;27(9):715-9. doi: 10.1055/s-0030-1253098.

- Haeri S, Johnson N, Baker AM, et al. Maternal depression and Epstein-Barr virus reactivation in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):862-6. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820f3a30.
- Hernández JL, Gómez-Román J, Ramos-Estébanez C, et al. Human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus coinfection in localized Castleman disease during pregnancy. *Haematologica.* 2005 Nov;90 Suppl:ECR35.
- Hoagland RJ. The transmission of infectious mononucleosis. *Am J Med Sci.* 1955 Mar;229(3):262-72.
- Icart J, Didier J. Infections due to Epstein-Barr virus during pregnancy. *J Infect Dis.* 1981 Mar;143(3):499.
- Jarrett RF, Krajewski AS, Angus B, et al. The Scotland and Newcastle epidemiological study of Hodgkin's disease: impact of histopathological review and EBV status on incidence estimates. *J Clin Pathol.* 2003 Nov;56(11):811-6.
- Junker AK, Thomas EE, Radcliffe A, et al. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am J Med Sci.* 1991 Oct;302(4):220-3.
- Kroes ACM. Laboratoriumdiagnostiek EBV. *NTMM* 1998;6(4):84.
- Kusuhara K, Takabayashi A, Ueda K, et al. Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan. *Microbiol Immunol.* 1997;41(4):309-12.
- Lehtinen M, Koskela P, Ogmundsdottir HM et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol.* 2003 Aug 1;158(3):207-13.
- McMichael G, MacLennan A, Gibson C, et al. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus may be associated with some cases of cerebral palsy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25(10):2078-81. doi: 10.3109/14767058.2012.666587.
- Meyohas MC, Maréchal V, Desire N, et al. Study of mother-to-child Epstein-Barr virus transmission by means of nested PCRs. *J Virol.* 1996 Oct;70(10):6816-9.
- Miller JL, Harman C, Weiner C, Baschat AA. Perinatal outcomes after second trimester detection of amniotic fluid viral genome in asymptomatic patients. *J. Perinat. Med.* 37 (2009) 140–143. doi:10.1515/JPM.2009.027.
- Näher H, Gissmann L, Freese UK, Petzoldt D, Helfrich S. Subclinical Epstein-Barr virus infection of both the male and female genital tract--indication for sexual transmission. *J Invest Dermatol.* 1992 May;98(5):791-3.
- Nalesnik M, e.a. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. *Transplant Proc.* 2000 Sep; 32(6):1213.
- NIVEL, Zorgregistraties eerste lijn 2014. , <http://www.nivel.nl/nl/NZR/incidenties-en-prevalenties>
- Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood.* 2000 Jul 15;96(2):443-51.
- Reddy UM, Baschat AA, Zlatnik MG, et al. Detection of viral deoxyribonucleic acid in amniotic fluid: association with fetal malformation and pregnancy abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2005 May-Jun;20(3):203-7.
- Salama ME, Parham DM, Perkins SL, et al. Fatal non-transplant-related Epstein-Barr virus-associated atypical lymphoid proliferations in infants and children: a clinicopathologic study. *Pediatr Dev Pathol.* 2008 Nov-Dec;11(6):443-9.
- Styczynski J, Van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016 Jul; 101(7): 803–811. doi: 10.3324/haematol.2016.144428

- Takacs M, Segesdi J, Banati F, et al. The importance of epigenetic alterations in the development of Epstein-Barr virus-related lymphomas. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009 Nov 15;1(2):e2009012
- Tedeschi R, Bloigu A, Ogmundsdottir HM, et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*. 2007 Jan 15;165(2):134-7. Epub 2006 Sep 27.
- Tedeschi R, Luostarinen T, Marus A, et al. No risk of maternal EBV infection for childhood leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Oct;18(10):2790-2. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0751.
- Tomai XH. Stillbirth following severe symmetric fetal growth restriction due to reactivation of Epstein-Barr virus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Dec;37(12):1877-82. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01662.x.
- Trogstad LI, Eskild A, Bruu AL, Is preeclampsia an infectious disease? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Nov;80(11):1036-8.
- Van den Veyver IB, Ni J, Bowles N et al. Detection of intrauterine viral infection using the polymerase chain reaction. *Mol Genet Metab*. 1998 Feb;63(2):85-95.
- Wenstrom KD, Andrews WW, Bowles NE, et al. Intrauterine viral infection at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 1998 Sep;92(3):420-4.
- White PD e.a. The validity and reliability of the fatigue syndrome that follows glandular fever. *Psychol Med*. 1995 Sep;25(5):917-24.
- Zhu P, Chen YJ, Hao JH, et al. Maternal depressive symptoms related to Epstein-Barr virus reactivation in late pregnancy. *Sci Rep*. 2013 Oct 31;3:3096. doi: 10.1038/srep03096.