

Infekční mononukleóza a další onemocnění vyvolaná virem Epstein a Barrové

MUDr. Dita Smíšková

I. infekční klinika, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Virus Epstein a Baarové (EBV) je celosvětově rozšířený a známý především jako vyvolavatel infekční mononukleózy. Svou roli však hraje i v patogenezi řady dalších onemocnění. Má schopnost doživotně perzistovat v organismu a především u imunokompromitovaných pacientů může indukovat zvrát lymfocytární proliferace do maligního onemocnění (Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom, nasopharyngeální karcinom, potransplantační lymfoproliferativní nemoc). Účastní se také v patogenezi některých onemocnění kůže a sliznic (syndrom Gianotti-Crosti, vlasatá leukoplakie jazyka aj.).

Klíčová slova: virus Epstein a Baarové (EBV), vlastnosti, patogeneze, klinické projevy.

Infectious mononucleosis and of her diseases caused by Epstein-Barr virus

Epstein-Barr virus (EBV) is worldwide distributed and commonly associated with infectious mononucleosis. However EBV participates in pathogenesis of other diseases. Because of ability to persist in organism for life EBV can induce malignant transformation of B lymphocytes (Burkitt lymphoma, Hodgkin lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, post-transplant lymphoproliferative disorder). It also participate in pathogenesis of some mucocutaneous diseases (Gianotti-Crosti Syndrome, Oral Hairy Leukoplakia etc.).

Key words: Epstein-Barr virus (EBV), properties, pathogenesis, clinical manifestations.

Dermatol. praxi 2012; 6(1): 23–25

Úvod

Virus Epstein a Barrové byl poprvé prokázán v biotickém materiálu z Burkittova lymfomu Epsteinem v roce 1964, jeho souvislost s infekční mononukleózou byla potvrzena až o čtyři roky později. Příznaky infekční mononukleózy poprvé popsali nezávisle na sobě Filatov a Pfeifer koncem 19. století, ale až v roce 1920 dostalo onemocnění současný název podle vysokého výskytu mononukleárních buněk v periferní krvi. V roce 1932 Paul a Bunnell detekovali v séru heterofilní protilátky, jejichž průkaz je v diagnostice infekční mononukleózy využíván dodnes (1).

Vlastnosti viru

EBV patří do skupiny herpetických virů (podčeď Gammaherpesvirinae). Je to obalený DNA virus, málo odolný k zevním vlivům. Jediným přirozeným hostitelem je člověk. Virus se vyskytuje ve dvou typech – EBV 1 a EBV 2, které se liší pouze geny pro nukleární proteiny, zásadní biologický ani klinický význam tento rozdíl nemá. S ostatními herpetickými viry sdílí EBV řadu vlastností – především schopnost perzistovat v organismu a vyvolávat latentní infekci buněk. Odlišuje se naopak svým onkogenním potenciálem – je schopen transformovat lymfoblastové buněčné linie směrem k maligní proliferaci (1, 2).

Epidemiologie

Zdrojem infekce je člověk prodávající akutní EBV infekci nebo asymptomatickou reaktivaci. Virus se šíří těsným kontaktem se sekrety dutiny

ústní. Nakažlivost onemocnění není ani při akutní infekci příliš vysoká, přesto jsou v rozvinutých zemích anamnestické protilátky proti EBV prokazatelné u 90–95 % dospělých, v oblastech s nižší sociální a ekonomickou úrovní dochází k proměnění prakticky veškeré populace již v raném věku (3). Inkubační doba se pohybuje mezi 30–50 dny. Onemocnění nemá sezónní výskyt.

Patogeneze

Hlavními cílovými buňkami viru jsou B lymfocyty, které jsou napadány poté, co se virus pomnožil v epitelálních buňkách faryngu a dutiny ústní. Infikované B lymfocyty aktivují imunitní odpověď, zprostředkovanou především cytotoxickými T lymfocyty a NK buňkami. Ta je schopna zlikvidovat naprostou většinu infikovaných buněk, nicméně malá část napadených B lymfocytů přežívá a stává se rezervoárem doživotní perzistence viru v organismu (4, 5). Po různých podnětech může docházet k jeho reaktivaci, která je obvykle asymptomatická, ale jedinec se stává krátkodobým zdrojem infekce pro své okolí. U imunokompromitovaných pacientů se může snáze uplatnit onkogenní potenciál viru, vedoucí k rozvoji hned několika maligních onemocnění.

Klinické projevy EBV infekce

Primoinfekce

Především u malých dětí je průběh primoinfekce EBV často asymptomatický nebo má méně typické projevy. Může proběhnout jako febrilní

stav s přechodnou neutropenií a nespecifickým exantémem (1). Dojde-li však k primoinfekci v druhém deceniu, pouze čtvrtina případů je asymptomatická, u ostatních jsou patrné typické příznaky infekční mononukleózy.

Infekční mononukleóza

Onemocnění může začít náhle nebo po několika dnech prodromálních příznaků (únava, nechutenství, bolest za očima, myalgie). Projevuje se horečkou, bolestí v krku a zvětšením lymfatických uzlin, především cervikálních, ale také axilárních nebo inguinálních. Nápadná bývá hypertrofie tonzil se souvislými bělavými nebo nažehlými povlaky, která spolu s hypertrofií adenoidní tkáně obvykle vede k výrazné rinolalii. Krční lymfadenopatie bývá zvláště výrazně periglandulárním edémem. V prvních dnech nemoci mohou být patrné otoky víček (Bassův příznak), 25–60 % pacientů má na přechodu tvrdého a měkkého patra petechiální exantém (Holzelovo znamení). U poloviny pacientů je patrná splenomegalie, hepatomegalie je méně častá. U 3–15 % nemocných se na kůži, především trupu a horních končetin, objevuje makulopapulózní nesvědívý exantém, může mít až urtikariální nebo morbiliformní charakter a trvá 1–7 dní. Nápadný makulopapulózní svědivý exantém se rozvíjí u 80–100 % pacientů po podání aminopenicilinového antibiotika (obrázek 1).

K ústupu klinických příznaků dochází obvykle ve druhém týdnu nemoci, horečky mohou

i u imunokompetentních pacientů trvat až 2 týdny, únava a malátnost ještě o několik týdnů déle. Akutní průběh infekce může být komplikován obstrukcí dýchacích cest, myokarditidou, nebo vzácněji výraznou trombocytopenií s rizikem krvácení a autoimunní hemolytickou anémií. Život ohrožující může být ruptura zvětšené a lymfocyty infiltrované sleziny. Neurologické komplikace (encefalitida, meningitida, transversální myelitida, Guillain-Barré syndrom, paréza lícního nervu) postihují méně než 1 % pacientů s EBV infekcí.

Lymfoproliferativní onemocnění vázané na X chromozom (XLP, Duncanova nemoc)

Tato vrozená imunodeficeience se manifestuje při primoinfekci EBV u do té doby zdravých chlapců. Poškozena je funkce molekuly SLAM (Signaling Lymphocytic activation molecule), která ovlivňuje spolupráci T a B lymfocytů. Imunitní systém není schopen eliminovat EBV a jeho přítomnost vede k polyklonální aktivaci zejména cytotoxických CD8+ T lymfocytů, které napadají především jaterní buňky. Průběh infekční mononukleózy je dramatický, rozvíjí se fulminantní hepatitida a hemofagocytární syndrom. Onemocnění může mít infaustní průběh a u chlapců, kteří přežijí, je vysoké riziko rozvoje progresivní hypogamaglobulinemie a s latencí až několika let i B lymfomu (1, 4).

Chronická nebo perzistující infekce

Chronický únavový syndrom

Společně s některými dalšími viry (HHV6, Parvovirus B19, enteroviry aj.) je chronická infekce EBV zvažována jako možná příčina chronického únavového syndromu, nicméně doposud nebyla účast EBV v patogenezi tohoto syndromu jednoznačně potvrzena.

Chronická aktivní EBV infekce je objektivně charakterizována jako onemocnění trvající

nejméně 6 měsíců od primoinfekce EBV, kdy v laboratoři přetrvávají zvýšené hodnoty IgG proti VCA (Viral Capsid Antigen) a IgG proti EA (Early Antigen). Dochází k zánětlivému poškození různých tkání a orgánů (intersticiální pneumonie, uveitida, lymfadenitida, perzistující hepatitida), v postižených tkáních a v krvi je možno virus prokázat genetickými metodami (PCR) (1).

Malignity asociované s EBV

Především u imunokompromitovaných pacientů může schopnost EBV transformovat růst lymfocytů vést k rozvoji maligního onemocnění. U imunokompetentních pacientů k tomu dochází výjimečně, jestliže se přidají další nepříznivé vlivy prostředí nebo genetických vloh.

Burkittův lymfom

V současné době jsou popsány dva typy tohoto onemocnění – endemický nebo africký Burkittův lymfom, u kterého je asociace s EBV jednoznačná a sporadický, kde se účast EBV pouze předpokládá. Endemický Burkittův lymfom se vyskytuje v Africe, především u dětí, jejichž imunitní systém je chronicky aktivován malárií. Postihuje čelistní kosti, ale i břišní a pánevní orgány, případně CNS (2).

Nazofaryngeální karcinom

Tento typ karcinomu je častý především v jižní Číně a jihovýchodní Asii, kde představuje přibližně čtvrtinu všech karcinomů. Virus lze prokázat v maligních epitelových buňkách, v séru je zvýšená hladina IgA proti virovému kapsidovému antigenu (VCA). Tumor zůstává dlouho klinicky němý a manifestuje se až metastatickým poškozením lymfatických uzlin hlavy a krku (2).

Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom (HL) patří mezi lymfoproliferativní onemocnění. Nádorová populace je tvořena buňkami Reedové-Sternberga (RS), které představují jen asi 1–2 % buněčné populace z postižených uzlin, ale vyznačují se výraznou produkcí řady cytokinů. Asi u 40 % nemocných s klasickou formou HL byla v RS buňkách prokázána přítomnost genomu EBV, u HIV pozitivních pacientů jsou buňky HL pozitivní na EBV prakticky ve 100 %. Prvním projevem bývá zvětšení uzliny, obvykle krční, axilární nebo mediastinální, případně kašel a dušnost, způsobené útlakem těmito uzlinami. K celkovým příznakům patří febrilie, váhový úbytek, noční poty, nevysvětlitelný pruritus.

Další lymfoproliferativní onemocnění, na jejichž patogenezi se pravděpodobně EBV podílí,

jsou popisována výhradně u imunokompromitovaných pacientů – plazmablastický lymfom u HIV+ pacientů a posttransplantační lymfoproliferativní nemoc (2).

Onemocnění kůže a sliznic asociované s EBV

Syndrom Gianotti-Crosti

(PAC – Papulovesicular Acrodermatitis of Childhood)

Syndrom je celosvětově rozšířen, postihuje děti od kojeneckého věku do adolescence. Je považován za kožní imunitní reakci na virovou infekci, nejčastěji virem hepatitidy B a EBV. Kožnímu nálezu mohou předcházet mírné respirační příznaky, subfebrilie a axilární nebo inguinální lymfadenopatie. Exantém se vysévá v průběhu 3–4 dnů na extenzorových stranách končetin, hýždích a tvářích. Tvoří jej červené ostře ohraničené makuly až papuly velké 5–10 mm, místy se mohou objevit i vezikuly s čirým obsahem. Svědí jen lehce nebo vůbec, odeznívá spontánně během 3–4 týdnů (2, 6).

Kikuchiho histiocytární

nekrotizující lymfadenitida

Onemocnění obvykle postihuje ženy mezi 20–30 rokem. Jedná se o hyperimunitní reakci na infekční agens, role EBV jako spouštěče infekce je velmi pravděpodobná. K projevům patří horečka a leukopenie, nekrotizující krční lymfadenopatie a v některých případech aseptická meningitida. 16–40 % pacientů má i kožní projevy, především na obličeji se rozvíjí erytém, drobné vřidkovité léze se objevují na kůži i na sliznicích dutiny ústní. Onemocnění ustupuje spontánně během několika měsíců, léčba je pouze symptomatická (2, 7).

Vlasatá leukoplakie jazyka

Jedná se o benigní EBV infekci buněk epitelu ústní sliznice. Postihuje výlučně imunokompromitované pacienty, zejména HIV pozitivní osoby. Plochá bělavá ostře ohraničená ložiska hyperkeratózy epitelu s typickými nitkovitými výběžky jsou lokalizovaná obvykle na laterální a dorzolaterální části jazyka, kde postupně splývají a nelze je z povrchu jazyka setřít. Léze mohou spontánně vymizet, ale recidivy jsou časté. Diagnózu lze potvrdit histologickým vyšetřením, onemocnění nevyžaduje léčbu (2).

K dalším kožním onemocněním, na jejichž patogenezi se pravděpodobně podílí latentní infekce EBV patří **hydroa vacciniforme**, vzácné kožní onemocnění, které postihuje děti mlad-

Obrázek 1. Exantém po podání aminopenicilinu u pacientky s infekční mononukleózou



Tabulka 1. Pozitivita specifických protilátek proti antigenům EBV v jednotlivých fázích infekce

	VCA		EA	EBNA	
	IgM	IgG	IgG	IgM	IgG
Primoinfekce časná	+	-	-	-	-
Primoinfekce pozdní	+	+	+/-	+	-
Rekonvalescence, recentní EBV infekce	+/-	+	+/-	+/-	+
Latentní infekce – anamnestické protilátky	-	+	-	-	+
Reaktivace perzistující infekce	+	+	+	-	+

šího školního věku (8). Za vyvolávající faktor je považováno UVA záření. Na osluněných partiích se tvoří drobné vezikuly, které se mění na krusty a následně na jizvy.

Laboratorní nálezy a diagnostika

Při primoinfekci EBV je v krevním obraze normální nebo zvýšený počet leukocytů, v diferenciálním rozpočtu převažují lymfocyty a monocyty. Významně zastoupené (až 30%) bývají i tzv. atypické lymfocyty – velké CD8+ Tc lymfocyty, s bazofilní cytoplazmou a excentricky uloženým jádrem. Mírná trombocytopenie není výjimečná. Z dalších laboratorních odchylek je častá elevace jaterních transamináz, většinou však nedosahuje desetinásobku normy. Maximální hodnoty bývají ve druhém týdnu nemoci. Přibližně 5% pacientů má zvýšenou i hladinu bilirubinu.

Pro diagnostiku je již mnoho let využíván průkaz **heterofilních protilátek**. Jedná se o aglutininy zvířecích erytrocytů, titr 1:40 a vyšší je průkazem infekční mononukleózy. Mohou být pozitivní od začátku nebo až v průběhu onemocnění. Nelze je však využít pro diagnostiku u malých dětí, děti do 5 let je tvoří nespolehlivě, mladší dvou let prakticky vůbec. V současné době se nejvíce využívá aglutinace

ovčích (Paul-Bunnelova reakce) nebo hovězích erytrocytů (OCH- Eriksonův test). Trvají-li po provedení těchto testů diagnostické rozpaky, lze virus prokázat i pomocí **specifických protilátek**. Ty se postupně tvoří proti 1) strukturálním proteinům – **VCA** (Viral Capsid Antigen); 2) nestrukturálním proteinům, exprimovaným během lytické fáze – **EA** (Early Antigen); 3) nukleárním proteinům, exprimovaným při latentní infekci – **EBNA** (Ebstein Baar Nuclear Antigen) (1). Pro akutní EBV infekci je vysoce senzitivní a specifická pozitivita VCA IgM, která přetrvává 4–8 týdnů. Protilátky proti EA se objevují 3–4 týdny po prvních příznacích a perzistují 2–4 měsíce. Protilátky proti EBNA jsou prokazatelné při latentní infekci a společně s VCA IgG přetrvávají celý život. Známkou reaktivace infekce je pozitivita VCA IgG a protilátek EA a EBNA (tabulka 1). Pacienti s poruchami imunity mohou reagovat abnormálně buď extrémně vysokými, nebo naopak nízkými titry specifických protilátek proti antigenům EBV, protilátky proti EBNA nemusí tvořit vůbec (3).

Léčba

Kauzální antivirotikum na léčbu infekcí virem Epstein a Barrové v současné době k dispozici

není, antivirotika využívána k léčbě jiných herpetických infekcí nejsou na infekci EBV účinná.

Léčba infekční mononukleózy je symptomatická, zahrnuje antipyretika, jaterní dietu, klidový režim, v případě výrazné obstrukce dýchacích cest krátkodobě podávané kortikoidy. Antibiotika jsou indikována pouze při prokázané nebo suspektní bakteriální superinfekci.

Literatura

1. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). Principles and Practice of Infectious Diseases, ed. GL Mandell, Bennett JE, Dolin R. Vol. 2. 2005, Elsevier: Philadelphia. p. 1801–1820.

2. Mendoza N, et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. Am J Clin Dermatol 2008; 9(5): p. 295–305.

3. Ambrožová H. Infekční mononukleóza. Postgraduální medicína 2009; 11(6): p. 24–27.

4. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med 2010; 362(21): p. 1993–2000.

5. Staňková M. Infekční mononukleóza a další nemoci vyvolané virem Epstein a Barrové. Infekční lékařství, ed. J. Beneš. 2009, Galén: Praha: 183–184.

6. Brandt O, et al. Gianotti-Crosti syndrome. J Am Acad Dermatol, 2006; 54(1): p. 136–145.

7. Yen A, et al. EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 1997; 36(2 Pt 2): p. 342–346.

8. Iwatsuki K, et al. The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme. Br J Dermatol 1999; 140(4): p. 715–721.

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2012
Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2012

MUDr. Dita Smíšková
I. infekční klinika, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 181 01 Praha 8
dita.smiskova@seznam.cz