

ONEMOCNĚNÍ VYVOLANÁ VIREM EPSTEINA-BARROVÉ

MUDr. Hana Roháčová

Infekční klinika, FN Na Bulovce, Praha

Virus Epstein-Barr (EBV) patří mezi běžné viry, s nimiž se setká téměř každý člověk. K přemnožení tímto virem dochází buď inaparentně, nebo se objeví některá z možných klinických forem. U zdravého imunokompetentního člověka však infekce proběhne v naprosté většině případů příznivě. Problémy mohou nastat u jedinců s vrozenou poruchou imunity nebo u lidí s jiným závažným onemocněním, a to v těchto případech i při reaktivaci viru.

Klíčová slova: virus Epstein-Barr, herpetické viry, infekční mononukleóza, imunodeficientní stavy, syndrom XLP, Burkittův lymfom.

THE ILLNESSES CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS

EBV belongs to common viruses in human population. Almost everybody is usually contacted during his life with it. The infection could be inapparent or some of the clinical forms can appear. A healthy immunocompetent person usually has no serious problem if infected by EBV. People with congenital immunodeficiency or patients with other severe illnesses should have severe course of EBV infection during the primary infection or during reactivation as well.

Key words: virus Epstein-Barr, herpetic viruses, infectious mononucleosis, immunodeficiency, XLP syndrome, Burkitt's lymphoma.

Etiologie. EBV patří mezi DNA viry z čeledi *herpesviridae*, kterých je v současné lidské patologii známo osm (herpes simplex 1-labialis, herpes simplex 2-genitalis, varicella zoster virus, EBV, cytomegalovirus, šestý, sedmý a osmý lidský herpetický virus HHV 6–8). Stejně jako ostatní herpetické viry po infekci člověka organizmus neopouští, ale zůstává v něm v klidovém stavu po celý život. Dojde-li k oslabení makroorganismu, může vyvolat klinické potíže.

Epidemiologie. Onemocnění se přenáší užším kontaktem, většinou pomocí předmětů potřísněných slinami (pití ze společné láhve, ukusování jídla apod.), ale i při líbání – od toho název „nemoc z líbání“ či „studentská nemoc“. Většina nálezů probíhá inaparentně, a to častěji u malých dětí. Celosvětově se udává až 90 % všech primárních EBV. Často se u lidí, u kterých se později provádí vyšetření při podezření na možnou EBV infekci, naleznou již jen anamnestické protilátky, aniž by si byl dotyčný vědom, že onemocnění spojené s infekcí tímto virem prodělal. V pozdějším věku často u mladistvých probíhá nemoc pod obrazem infekční mononukleózy. Nákaza je možná též při podání krevní transfúze event. při transplantaci. Virus rovněž prochází transplacentárně, ale infekce EBV v graviditě je vzácná a virus se neřadí k patogenům s vysokým stupněm teratogenity. Virus se množí na sliznici orofaryngu v epitelových buňkách B lymfocytů. Infekce B lymfocytů vede k jejich „imortalizaci“ a in vitro k ustavení lymfoblastoidních buněčných linií s neomezenou schopností růstu (1). Virus může zůstat inaktivní po celý život, při reaktivaci dojde k jeho vylučování na sliznice. Neznamená to však,

že v klidovém stádiu není na sliznicích detekovatelný.

Inkubační doba se pohybuje mezi 4–8 týdny (2), někdy se uvádí i kratší kolem 14 dnů (3). Izolace nemocných s EBV infekcí není nutná.

Patogeneze. Infekce virem EBV vede k hyperplázii lymfatické tkáně a proliferaci retikuloendotelových buněk v lymfatických uzlinách. Dochází i k infiltraci sleziny, infiltráty jsou v menší míře nalézány i v jiných orgánech (játra, ledviny, srdeční sval, mozek). Virus indukuje tvorbu protilátek proti vlastním antigenům, ale zároveň i proti antigenům některých zvířecích buněk, nukleárním antigenům, ampicilinu.

Klinický obraz. Nejtypičtější projevem je **infekční mononukleóza (IM)**, která je vyvolána EBV asi v 80 %. Zbýlých 20 % je způsobeno cytomegalovirem (CMV), dále šestým lidským herpetickým virem (HHV 6), někdy se může jednat i o primární infekci HIV. Infekční mononukleózou onemocní nejčastěji mladiství. Onemocnění začíná většinou pozvolna. Prodromálními příznaky jsou únavnost, myalgie, subfebrilie. Posléze se stav zhorší, a to někdy i poměrně prudce. Objeví se horečka, bolesti v krku, otok lymfatických uzlin, často s periglandulárním edémem. Uzliny jsou nejvíce zduřelé na krku, ale mohou být hmatné i na jiných částech těla. Dojde i k otoku v oblasti Walayerova okruhu, zduří tonsily, které jsou pokryty šedobělavými, často masivními povlaky. Tento stav vede k potížím při polykání a nezdíka i ztíženému dýchání. Častý bývá pocit ucpaného nosu provázený nasolalií a rýma. Zduření mesenterických uzlin může vést až k podezření na náhlou příhodu břišní. Onemocnění je někdy provázeno zvětšením

jater a sleziny. Často jsou pozorovány otoky kolem očí (Basseho znamení) a petechie na měkkém patře (Holzelovo znamení). Někdy se objeví i necharakteristický makulopapulózní exantém, který může mít i petechiální projevy. K rozvoji těžkého exantému dochází v případě, užíval-li pacient aminopenicilin ať již v předchorobí z jiné příčiny, nebo mu byl podán pro anginu! Ve všech případech však nemusí být patrný popsáný typický obraz infekční mononukleózy. Někdy se může jednat i o faryngitidu, chřipkovité potíže nebo i hepatopatii bez projevů tonzilitidy. Vzácnou komplikací může být encefalitida, myelitida či radikulitida, při splenomegalii i ruptura sleziny.

U imunodeficientních stavů může vést infekce virem EBV i k letálnímu zakončení. **Syndrom XLP** je znám od roku 1987, kdy byly popsány maligní lymfomy u nemocných s vrozenou imunodeficiencí vázanou na X chromozóm. Chlapci, kteří tímto syndromem trpí, mohou zemřít v dětském věku při infekční mononukleóze. Pokud přežijí do dospělosti, objevují se u nich lymfomy. Jako **potransplantační lymfoproliferativní choroba** je označováno onemocnění těžkého průběhu u osob s poruchou imunity například po transplantaci orgánu či kostní dřeně. EBV je považován za virus, který může působit jako kofaktor při vzniku nádorových onemocnění typu **Burkittova lymfomu**, **nasofaryngeálního karcinomu** a **B buněčných lymfomů** u nemocných s defektem imunity. Stále není uspokojivě vyřešena otázka **chronického únavového syndromu**. Za jedno z možných agens je považován i EBV, neboť u řady osob trpících tímto syndromem byly nalezeny protilátky proti tomuto viru. Je však třeba říci, že vzhledem k vysoké pro-

možnosti populace virem EB nelze samotný nález protilátek proti tomuto viru interpretovat jako jasnou příčinu potíží. V poslední době se objevují práce o psychosomatických příčinách ve vztahu k únavovému syndromu. Často je obtížné posouzení aktivity viru při jiných onemocněních. Někdy je při nespecifických potížích lékař v rozpácích při stanovování diagnózy. V rámci často širokých laboratorních vyšetření včetně sérologických jsou vyšetřeny i protilátky proti EBV. Nalezená pozitivita, která je hodnocena jako reaktivace, je potom prezentována jako příčina potíží. Reaktivace viru však může provázet celou řadu jiných onemocnění, které vedou k vyvolání imunologické odezvy včetně aktivace EBV.

Diferenciální diagnostika je poměrně široká. Jde o odlišení jiné etiologie tonsilitidy, uzlinového syndromu či hepatopatie. Bakteriální angina začíná většinou prudčeji, často vysokou horečkou. Edém měkkých tkání není tak výrazný a i uzliny jsou menší, zato více bolestivé. Periglandulární edém nemusí být přítomen. Při laboratorním vyšetření nalézáme vysoké zánětlivé parametry a v krevním obraze je leukocytóza s posunem doleva. Ve výtěru z hrdla provedeném před nasazením antibiotika je zachyceno vyvolávající agens. Nejčastěji jde o beta hemolytického streptokoka. U infekce vyvolané CMV nejsou pozitivní heterofilní protilátky, častěji onemocní osoby mezi 25–35 lety, ale k promoření může docházet i dříve. Diagnóza se ověřuje sérologicky specifickým testem na CMV. Při diferenciální diagnostice uzlinového syndromu je nutno vyloučit toxoplasmózu, ale i oralglandulární formu tularémie, rubeolu. Při uzlinovém syndromu, zvláště je-li spojen s hepatosplenomegalií, je nezbytné pomýšlet i na onkohematologickou příčinu onemocnění. Při hepatopatii bez krčního nálezu je nutno vyloučit i některou z infekčních hepatitid.

Laboratorní nálezy a diagnostika. Při nejběžnějším z klinických obrazů EBV, tj. infekční mononukleóze, je v krevním obraze nalézána po možné počáteční leukopenii většinou mírná leukocytóza, v diferenciálním rozpočtu převažují buňky mononukleární řady

s typickými lymfoidními monocyty, které mohou dosahovat 10–15 %. Onemocnění může být provázeno zvýšením jaterních enzymů, především transamináz, jejichž hodnoty mohou dosáhnout deseti až dvacetinásobku normy. Zánětlivé parametry, jako je sedimentace či C reaktivní protein, jsou zvýšeny většinou jen mírně. Někdy může být přítomna trombocytopenie. Pro rutinní diagnostické vyšetření se využívá vyšetření heterofilních protilátek. Při Paul Bunnellově reakci se používají ovčí erytrocyty, při Ericsonově reakci hovězí, event. se pracuje s erytrocyty koňskými. Heterofilní protilátky se začínají tvořit od prvního týdne onemocnění. U malých dětí do 5 let však mohou být negativní ve vysokém procentu (50%), u starších pacientů jsou negativní asi v 10 %. V těchto případech nebo u jiných forem EBV se využívá stanovení virově specifických protilátek. Mezi ty patří antigen virové kapsidy (VCA), který má zásadní význam pro průkaz akutního onemocnění. Jeho pozitivita trvá 2–8 týdnů. Dále je stanovován časný antigen (EA), nukleární antigen (EBNA), což je komplex několika antigenů, z nichž nejdůležitější je EBNA-1 a EBNA-2. Dalším vyšetřovaným antigenem je membránový antigen (MA). U IM se objevují nejprve IgA a IgM protilátky proti EA a VCA. Následují IgG protilátky proti VCA a EA a proti EBNA-2. Dynamika protilátek proti EBNA-1 je důležitá pro posouzení fáze infekce. Při chronickém průběhu jsou přítomny vysoké titry IgG proti VCA, EA a EBNA-2. Při reaktivaci infekce jsou pozitivní protilátky typu IgG proti VCA, EA a IgM proti VCA. Kultivace EBV se rutinně neprovádí, z novějších metod lze v indikovaných případech použít hybridizační metodu pomocí PCR.

Literatura

1. Havlík J, et al. Infekční mononukleóza, in Infektologie, Avicenum 1990: 270–278.
2. Klapáčová L, Hanousková M. Infekční mononukleosa EB virové etiologie in Bartošová a kol. Dětské infekční nemoci, Galén 2003: 254–251.
3. Paul JR, Bunnell WW. The presence of heterophile antibodies in infectious mononucleosis, Am J Med Sci 1932; 183: 90–104.
4. Roháčková H. EBV infekce in Neuroinfekce-minimum pro praxi, Triton, 2001: 56–58.
5. Staňková M, Marešová V, Vaništa J. EB-viroza in Infekční lékařství – minimum pro praxi, Triton, 2000: 44–46.
6. Suchánková A. Sérologická diagnostika infekcí způsobených virem Epstein a Barrové, Klin. Mikrob., 1997; 1, 2: 48–51.

Léčba IM je symptomatická. Protože u forem provázených nálezem v hrdle nelze na počátku onemocnění bez znalosti laboratorních výsledků pregnantně odlišit, zda se nejedná o bakteriální anginu nebo infekci smíšenou, jsou podávána antibiotika. Nejvhodnějšími přípravky jsou peniciliny, při alergii na ně potom například makrolidy. Je třeba zdůraznit kontraindikaci všech přípravků na bázi aminopenicilinu, po kterých dochází při infekční mononukleóze ve vysokém procentu ke vzniku těžkého toxoalergického exantému. Pokud v průběhu onemocnění nedochází dobře k odlučování velkých povlaků na tonsilách, je možno do terapie zařadit metronidazol, neboť v napadené tkáni se mohou na zánětu podílet i anaeroby z dutiny ústní. V těžkých případech, kdy je mohutný edém měkkých částí hrdla a dochází k dýchacím potížím, je indikováno krátkodobé podání kortikoidů většinou parenterální formou. Další terapie závisí na ostatních klinických projevech. U osob s poruchou imunity a těžkým průběhem EBV je zvládnutí infekce daleko obtížnější. Antivirové léky typu acicloviru jsou bez efektu. V poslední době se u těžkých průběhů EBV uvažuje o podání interferonu či nových virostatik (clevudine).

Po prodělané EBV infekci může mít člověk pocit únavy a vyčerpání, který však u jinak zdravých osob mizí v průběhu několika týdnů. Pracovní neschopnost závisí na průběhu onemocnění včetně úpravy jaterních testů při IM. Není doporučena velká fyzická zátěž, a to zhruba po dobu 3 měsíců po onemocnění. Speciální dieta není nařízena, nevhodná jsou těžká, mastná a kořeněná jídla stejně jako alkohol. Dispensarizace po prodělaném onemocnění má trvat nejméně 1 rok, minimálně však do normalizace jaterních testů.