

## Syndrom infekční mononukleózy

(Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome)

Godshall S.E., Kirchner J.T.

Postgrad.Med., Vol.107, 2000, č.7, s.175-184

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Syndrom faryngitídy provázené horečkou a lymfadenopatií byl v medicínské literatuře prvně popsán v letech 1880 - 90. Termín "infekční mononukleóza (IM)" se však začal užívat až po r.1920. V padesátých letech dvacátého století našli Epstein, Barr a Achong ve všech vzorcích tkání Burkittova lymfomu z Afriky nový herpesvirus. O deset let později vyvinutý nepřímý imunofluorescenční test (IFT) umožnil seroepidemiologické studie. V nich se prokázalo, že anti-EBV má více než 90% dospělých Američanů. Ale až koncem šedesátých let byla zjištěna souvislost EBV s IM, když se při práci s EBV nakazil laborant a stal se EBV-pozitivním.

Stále ale chybí úplné objasnění patofysiologie a způsobu terapie IM. Některé sporné body, jako je např. dlouhá nadměrná únava po prožití EBV-infekce, jsou ještě sledovány v prospektivních studiích a probírány v současné odborné literatuře.

### **EBV- a non-EBV infekce**

Někdy se obraz IM a klinicky zjevné infekce EBV považuje za totéž, ale to je přílišné zjednodušování. Např. akutní cytomegalová infekce může navodit příznaky a potíže podobné akutní EBV-infekci. Atypické lymfocyty mohou být přítomny při akutních infekcích, vyvolaných jinými agens. Odhaduje se, že 10-20% pacientů s IM nemá akutní EBV-infekci. Byť se tato práce zabývá hlavně EBV-infekcí, představuje také komplexní pojetí syndromu IM a jeho původců.

**Kvůli přesnosti je pro infekční mononukleózu vyvolávanou EBV používán termín „Epstein-Barr-virus-associated infectious mononucleosis (EBV-IM)“. Termín „non-EBV-IM“ je vyhrazen pro klinický obraz IM vyvolávaný jiným agens než EBV. Termín „infekční mononukleóza-IM“ přísluší syndromu, charakterizovanému protrahovanými horečkami, faryngitídou a lymfadenopatií, bez ohledu na jeho původce.**

### **Epidemiologie IM**

Více než 90% dospělých na celém světě má serologické důkazy o prožití EBV-infekce. Průměrný věk v němž dochází k primoinfekci závisí na socioekonomických faktorech. V USA má známky prožití infekce EBV asi 50% pětiletých dětí a asi 50-70% školáků v první třídě. Infekce je obvyklejší u dětí z rodin s nižší životní úrovní.

V průmyslových zemích nejčastěji dochází k EBV-IM ve věkové skupině 15-19-tiletých bez ohledu na pohlaví. Pravděpodobnost přechodu akutní infekce EBV v EBV-IM asi stoupá s věkem. Odhaduje se, že vzniká u méně než 10% dětí, ale u 20-70% mladistvých a mladých dospělých osob. Vyšší životní úroveň, spojená s lepší sanitací a bydlením, zřejmě zvyšuje riziko onemocnění EBV-IM po expozici EBV ve vyšším věku. V jedné studii zjistili, že téměř 20% zdravých dospělých Američanů vylučuje nosohltanovými sekrety a slinami EBV.

### **Patofysiologie infekce EBV**

EBV je málo odolný herpesvirus, přežívající mimo hostitele jen krátce. K jeho známým rezervoárům patří jen lidé a někteří primáti. Přenáší se kontaktem s orofaryngeálními sekrety. Pozorován byl také přenos krevními produkty. Inkubační doba je 30-50 dnů. Virus nejprve proniká do buněk sliznice úst a z nich do B-lymfocytů. Infikované B-lymfocyty cirkulují v retikuloendoteliálním systému (RES) a vedou k intenzivní imunitní reakci na infekci, která spontánně ustupuje. Tato reakce je nejspíše příčinou většiny manifestních projevů akutní infekce EBV.

Při ní dochází k produkci protilátek proti antigenům EBV i proti jiným antigenům, např. proti ovčím a koňským krvinkám (heterofilní protilátky). Uvádí se vznik protilátek vůči neutrofilům, trombocytům, nukleárním antigenům a ampicilínu. EBV persistuje v těle po celý život hostitele a replikuje se v některých B-lymfocytech. Přítomnost atypických lymfocytů, vyvolaná množením určitého klonu T-lymfocytů, patří ke klasickým laboratorním nálezům u EBV-IM.

EBV bývá spojován s různými nádory. Burkittův lymfom, nasofaryngeální karcinom, akutní lymfoblastická leukémie, monocytární leukemie a histiocytární lymfom provází přítomnost DNA EBV. V nedávné studii prokázali přítomnost DNA EBV u 51 % vzorků nádorových buněk invazivního karcinomu prsu, ale jen u 10% vzorků zdravé tkáně, odebrané z okolí nádoru.

Mimo EBV může IM vyvolat řada jiných infekčních agens aniž by byly patrné jiné anamnestické, či klinické nálezy, než které provází EBV-IM. I samotný nádor může způsobit syndrom napodobující IM. Atypická lymfocytóza je i při infekci cytomegalovirem, akutní infekci HIV a HAV, toxoplasmóze, zarděnkách a roseole.

#### **Původci syndromu akutní infekční mononukleózy :**

EBV, CMV, lidský herpesvirus typu 6 (HHV-6), HIV, adenovirus, Toxoplasma gondii, Corynebacterium diphtheriae, HAV, viry chřipky typu A i B, zarděnkový virus a Coxiella burnetii.

#### **Klinický obraz IM**

Klasickou triádu příznaků IM tvoří horečka, faryngitida a zduření mízních uzlin-lymfadenopatie. Faryngitida je obvykle difuzní, asi ve 30% ji provází exudát. Na měkkém patře mohou být petechie. Zduření mízních uzlin je obvyklé na přední a zadní části krku. Horečka může dosahovat až 40°C a může trvat 1-2 týdny. K prodromům patří únavnost, nechutenství, nevolnost, bolest hlavy přetrvávající po celou akutní fázi nemoci. Potíže zpravidla vrcholí v 7.dnu po jejich začátku a v následujících 1-3 týdnech ustupují. Zvětšení sleziny bývá u 41-100% případů EBV-IM. Obvykle po 4 týdnech od začátku potíží vymizí také.

K méně častým příznakům EBV-IM patří postižení horních cest dýchacích, bolesti břicha, raš, hepatomegalie, ikterus a otoky očních víček. Raš se objeví asi u 5% pacientů. Může být makulární, petechiální, skarlatiniformní, urtikariální nebo v podobě erythema multiforme. U 90-100% pacientů léčených ampicilinem se za 7-10 dnů po první dávce objeví svědivý makulopapulární raš. Nemusí jít o alergii na penicilín, ale o přechodnou přecitlivělost: u pacientů s EBV-IBM bývají přítomny protilátky vázící se s ampicilinem. Frekvence ikteru při EBV-IM se mění v závislosti na věku pacientů.

#### **Laboratorní testy**

K dg EBV-IM je nejužitečnější serologický nález heterofilních protilátek. Tyto IgM protilátky se vážou na erytrocyty některých zvířat, např. ovčí a koňů. Komerčně je

dostupná celá řada testů, jejichž přesnost závisí na specificitě soupravy. Pohybuje se od 63-100%. Podíl pacientů v akutní fázi EBV-infekce, majících v séru heterofilní protilátky, závisí na době vyšetření od začátku potíží. Nejčastěji bývají v séru odebraném za týden po prvních projevech nemoci. Heterofilní protilátky mají také častěji pacienti starší 4 let. Falešně pozitivní nálezy nejsou běžné, ale byly hlášeny u pacientů s lymfomy, virovou hepatitidou a autoimunními nemocemi. Přítomnost heterofilních protilátek obvykle trvá až rok od začátku potíží.

Trvá-li, u pacientů bez heterofilních protilátek, podezření na EBV-IM, je třeba dalších serologických vyšetření. Jsou zaměřena na přítomnost kapsidového antigenu viru (VCA IgG a IgM) a na nukleární antigen EBV (EBNA IgG). Anti-VCA lze nalézt u mnoha pacientů již při vzniku potíží, protože inkubace EBV může trvat 30-50 dnů. Záchytnost anti-VCA IgG i IgM v prvních dvou týdnech infekce rychle stoupá. Anti-VCA IgM vymizí během 6 týdnů.

EBNA IgG jsou prokazatelné za 6-12 týdnů po nákaze. Přítomnost anti-VCA IgM obvykle svědčí pro akutní infekci EBV. Ale i akutní infekce jinými herpesviry, například CMV, může vést k tvorbě anti-VCA IgM v buňkách latentně infikovaných EBV.

Abnormality krevního obrazu k EBV-IM patří. Obvyklý je vyšší počet bílých krvinek, mezi nimiž víc jak polovinu tvoří lymfocyty. Lehká trombocytopenie bývá u 50% pacientů, malá hemolytická anémie až u 3% pacientů. Dvoj- až trojnásobné zvýšení aktivity transamináz, dosahující maxima ve 2-3 týdnu, má 90 % pacientů. U 16 % pacientů se může objevit proteinurie, pyurie a mikroskopická hematurie.

### **Diferenciální diagnostika**

Syndrom horečky s faryngitidou a adenopatií může být u různých nemocí. Trvají-li tyto potíže jen několik dnů půjde nejspíše o streptokokovou faryngitidu neb o akutní respirační onemocnění. Ale část pacientů s nálezem streptokoků ve výtěru z krku může mít ve skutečnosti IM, protože v mírném klimatickém pásmu až 20% školáků bývá nosiči streptokoků. U pacientů s negativním nálezem streptokoků a s potížemi trvajících déle než týden se pravděpodobně jedná o IM. Chybí-li přítomnost heterofilních protilátek je stanovení správné diagnózy obtížné. U většiny těchto pacientů jde o EBV-IM.

Podíl pacientů s IM vyvolanou jiným původcem než EBV bývá 10-43%. Skutečného původce se daří zjistit jen asi u 33% z nich.

### **Infekční mononukleóza u starších dospělých osob**

EBV-IM není u starších osob obvyklá. Jen 3-10% osob starších čtyřiceti let ještě neprožilo infekci EBV. Průběh IM u starších osob je poněkud odlišný než u mladších osob. Starší pacienti mívají častěji (95% proti 89%) vyšší horečky, ikterus (27% proti 4%) a raš (12% proti 7%), kdežto mladší (do 35-ti let) pacienti trpí častěji faryngitidou (78% proti 43%) a lymfadenopatií (94% proti 47%). U 90% starších pacientů bývají ve 2.-5. týdnu nemoci přítomny heterofilní protilátky. Mnohem častěji je u nich podezření na onemocnění jater a žlučníku, cévní nebo nádorové onemocnění, nebo na bakteriální infekci.

### **Terapie nekomplikované infekční mononukleózy**

Terapie je pouze podpůrná, při horečkách a bolestech lze podávat protizánětlivé nesteroidní preparáty nebo acetaminofen. V horečnatém období nemoci se doporučuje klid na lůžku. Aspirinu se raději vyhneme; bylo popsáno několik případů

Reyova syndromu při akutní EBV infekci. Po dobu 3-4 týdnů, do vymizení hepatosplenomegalie, zakazujeme s ohledem na riziko ruptury sleziny, namáhavou práci. Škrábání v krku zmírní cumlání pastilek určených ke zmírnění ARO. Podle současných poznatků nemá být nekomplikovaná EBV-IM léčena ani kortikosteroidy, ani acyclovirem (Zoviraxem).

### **Komplikace infekční mononukleózy**

Obstrukce horních cest dýchacích patří k vzácným komplikacím IM. Vzniká nejspíše u školáků, obvykle za týden po prvních potížích. Léčí se kortikosteroidy, u těžších případů je vhodná hospitalizace a zajištění arteficiální průchodnosti dýchacích cest.

Ruptura sleziny je nejčastější příčinou smrti při EBV-IM. Objevuje se asi u 0,1-0,2 % nemocných. Splenomegalii lze prokázat sonograficky prakticky u všech případů EBV-IM, palpačně jen u 17 až 50%. Zvětšení zpravidla vymizí během 4 týdnů od začátku nemoci. Ruptura může být spontánní. Téměř vždy vzniká mezi 4.-21. dnem od začátku potíží. Pacientům je nutné zakázat velkou fyzickou námahu po 28 prvních dnů nemoci. Sportovci, mající i po této době palpačně citlivou nebo zvětšenou slezinu, by až do ústupu těchto příznaků měli trénovat jen lehce.

Chronická únavnost je někdy též uváděna v souvislosti s EBV-IM. Přejodný stav velké únavy a spavosti, trvající i několik měsíců od počátku nemoci, byl při EBV-IM zjištěn významně častěji než u kontrolní skupiny pacientů s ARO. Ale dlouhodobá únavnost, neschopnost koncentrace a práce, spojená se slabostí, nechutenstvím atd, je dosud nejasného původu.

Další komplikace v akutní fázi IM jsou vzácné. Neurologické potíže (obrný hlavových nervů, Guillain-Barého syndrom, encefalitis, periferní neuropatie) má 1-2% pacientů. Ke smrti pacienta s EBV-IM může vést myokarditida a převodové poruchy inervace myokardu. Ojedinele byly v souvislosti s akutní EBV-IM hlášeny i záněty rohovky, duhovky, cévnatky, periorbitální celulitis, hemolyticko-uremický syndrom, selhání ledvin při rhabdomyolýze, nefrotický syndrom, fulminantní hepatitida, fibrózní alveolitis aplastická anémie, onemocnění z imunokomplexů a akutní záněty kloubů.

34 citací, kopie v archivu epid.odd. KHS Ostrava

### **Vysvětlení použitých zkratk:**

CMV = cytomegalický virus

DNA EBV= deoxyribonukleová kyselina viru Epstein-Barrové

EBNA = nukleární antigen viru EB

EBV = virus Epstein-Barrové

EBV-IM = infekční mononukleóza vyvolávaná virem Epstein-Barrové

HAV = virus hepatitidy typu A

HIV = virus získaného imunodeficitu lidí

IFT = imunofluorescenční test

IM = syndrom infekční mononukleózy (horečka, faryngitis, lymfadenopatie

non-EBV-IM= infekční mononukleóza vyvolávaná jiným původcem než virem Epstein-Barrové

VCA = kapsidový antigen viru EB

### **Poznámka překladatele**

Přes komplexní pojednání o EBV-IM a podobných onemocněních, epidemiolog postrádá to, čemu se říká "práce v ohnisku nákazy". Onemocnění IM podléhá povinnému hlášení a výkaznictví. Jistě nejsou hlášena všechna onemocnění a časté jsou i diagnostické omyly.

Sporadické případy IM budou náplní depistáže jen v případě studie specificky zaměřené na tuto infekci. Opakující se případy IM v kolektivu mladistvých si minimálně zaslouží aspoň zdravotně výchovné akce (informační letáček, beseda, přednáška) na téma přenosu IM (nemoc z líbání, dezinfekce předmětů kontaminovaných slinami a nosními sekrety).

Nahromadění několika případů v krátkém období signalizuje epidemické šíření EBV mezi vnímavými osobami, které je provázeno ještě početnějším výskytem asymptomatických a abortivních forem infekce EBV. Postiženému kolektivu doporučíme omezení fyzicky namáhavých sportovních výkonů (utkáni), provozovatele upozorníme na zvýšenou potřebu osobních hygienických pomůcek (kapesníky utěrky), vyloučení společných ručníků, sklenic a poučíme je o zdravotně nezávadné likvidaci (spálení), či o dezinfekci materiálu kontaminovaného ústním a nosním sekretem. U mladších školáků se může na přenosu podílet společná konzumace ovoce, svačiny ("dej mi kousnout") a bohužel i společné kouření jedné oslntané cigarety.