

Infekční mononukleóza – racionální přístup k diagnostice a léčbě

MUDr. Jan Pavelka

Klinika dětských infekčních nemocí, FN Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Virus Epstein a Barrové je nejčastějším původcem infekční mononukleózy. V průběhu života se infikuje drtivá většina populace, více než v polovině případů je infekce inaparentní nebo subklinická. Následuje doživotní nosičství s intermitentními epizodami reaktivity a vylučováním viru slinami. Léčba je symptomatická, kauzální lék neexistuje, dieta s omezením tuku je obsoletní, hepatoprotektiva nemají vyšší účinnost než placebo. U jedinců bez jiného základního onemocnění nebo imunodefektu apod. dochází k uzdravení průměrně během 2 až 3 týdnů, omezení fyzické aktivity u klinicky již zdravého pacienta nemá význam déle než 7 týdnů.

Klíčová slova: EBV, Epstein–Barr, infekční mononukleóza, dieta, léčba, režim.

Mononucleosis – evidence based diagnostics and therapy

Epstein–Barr virus is the most common etiology of mononucleosis syndrome. Almost every man is infected during lifetime. More than a half of the cases are asymptomatic. Lifelong carriage ensues with intermittent episodes of reactivation and virus shedding in saliva. Treatment is symptomatic. Causal treatment is not available. Fat restriction in diet is obsolete. Hepatoprotective drugs have similar efficacy to placebo. Patients with normal immunity recover in 2 to 3 weeks. Restriction of a physical exercise for more than 7 weeks in recovered patients is not justified.

Key words: EBV, Epstein–Barr, mononucleosis, diet, treatment, management.

Pediatr. praxi 2014; 15(4): 191–193

Úvod

Termín „infekční mononukleóza“ označuje soubor příznaků společných pro onemocnění různého původu. Zdaleka nejčastějším etiologickým agens je Epstein–Barr virus (EBV). Obraz onemocnění podobný primoinfekci EBV může být i při CMV, HHV6, HIV, virové hepatitidě, rubele, difterii, toxoplazmóze a dalších – mají význam v diferenciálně diagnostické rozvaze. V článku se budeme věnovat čistě mononukleóze způsobené EBV. Jedná se o onemocnění vyskytující se převážně ve skupině dospívajících a mladých dospělých (15–24 let), méně často dětí mladších věkových skupin. Do pěti let věku prodělá EBV 50 % dětí, většinou asymptomaticky, nebo pod obrazem necharakteristické virózy (1). Více než 95 % dospělých jedinců má pozitivní anamnestické protilátky – to znamená, že onemocnění prodělali v minulosti, byť často subklinicky či inaparentně (1–5). Proto u starších dospělých EBV mononukleózu nevídáme. Rovněž je raritní klinicky manifestní EBV primoinfekce dětí mladších jednoho roku – jejich matky jsou ve většině případů séropozitivní a děti jsou chráněny přenesenými mateřskými protilátkami (1).

Patogeneze

Přenos EBV je interhumánní, téměř výhradně slinami. Zdrojem jsou převážně zdraví jedinci, kteří virus intermitentně vylučují, méně často akutně nemocní (jen cca 6 %) (2). Po nákaze

se EBV replikuje v epiteliích a B-lymfocytech orofaryngu. Pomocí infikovaných B-lymfocytů se rozšiřuje v organismu (3). V akutním stadiu onemocnění může být infikováno až 50 % cirkulujících B-lymfocytů (4). Tyto buňky exprimují virové proteiny a u imunokompetentních jedinců jsou rozpoznávány a likvidovány cytotoxickými T-lymfocyty, které vidíme v krevním obraze jako „atypické buňky“, resp. „atypické lymfocyty“ nebo také „atypické mononukleáry“ (odtud pochází název syndromu). Volnému šíření viru je zamezeno protilátkovou odpovědí. Zhruba 1 až 100 z milionu infikovaných B-lymfocytů imunologickému dohledu uniká (4, 5). Tyto buňky vstupují do tzv. „latentního programu“. Jsou velmi analogické paměťovým B-lymfocytům, s tím rozdílem, že jejich diferenciace nebyla indukována cizorodními antigeny, ale řízena virovou DNA. Jelikož paměťové buňky zřídka umírají, umožňuje tento mechanismus nekonečné přežívání viru v organismu – rozvíjí se latentní fáze infekce – žádné virové antigeny nejsou buňkou exprimovány, čímž EBV uniká pozornosti imunitního systému (3, 4). Latentně infikované B-lymfocyty cirkulují mezi periferní krví a Waldeyerovým lymfatickým okruhem (6). K reaktivaci latentní infekce dochází relativně často – EBV byl detekován ve slinách 10 až 20 % zdravých dospělých (5, 7). Nejpravděpodobnějšími induktory reaktivity jsou přirozené mechanismy, jako je kontakt s cizím antigenem apod., který vede

k aktivaci paměťové buňky a expresi virového EBNA-1 proteinu, jenž má, zdá se, klíčovou roli v zahájení virové replikace (4). V této fázi se EBV vylučuje slinami a je zdrojem infekce pro séro-negativní jedince (3–5). Tím se uzavírá životní cyklus EB viru, který takto elegantně využívá přirozených imunitních mechanismů ke svému přežívání a šíření.

Klinické příznaky

Více než 50 % jedinců prodělá onemocnění inaparentně či subklinicky (3, 5, 8). U ostatních se po inkubační době 21 až 50 dní (1, 5, 7) v různé míře rozvíjí všechny, nebo jen některé z následujících subjektivních příznaků: zvýšená teplota nebo horečka, zimnice, celková nevolnost, únava, slabost, bolesti svalů a kloubů, bolesti v krku, obtížné polykání, ucpaný nos, zduření uzlin v oblasti hlavy a krku, otoky víček, bolesti břicha, vyrážka. Objektívni příznaky rovněž nemusí být přítomny všechny. Zahrnují následující: prosáknutí zejména horních víček, povlakovou tonzilofaryngitidu, která často bývá masivnější než při bakteriální angíně, zduření tonzil může být zcela extrémní s obturací hltanového vchodu a nemožností polykat, ojediněle komplikující i dýchání. Na patře vidíme enantém nebo petechie. Časté je zduření lymfatických uzlin, jejichž pakety nezřídka dosahují i pěti centimetrů, bývají bolestivé. Postiženy jsou zejména uzliny submandibulární a krční, méně často retroau-

rikulární, nuchální, axilární, inguinální a další. Může být různě vyjádřená hepatosplenomegalie, někdy vidáme ikterus. Exantém se objevuje s četností cca 5%, většinou je generalizovaný, makulopapulózní, někdy petechiální, prokrvácený, může i splývat v rozsáhlé plochy. Při podání aminopenicilinů se objeví s četností 90–100%, svědčí, je rozsáhlejší, někdy charakteru erythrodermie (1, 4, 5, 7, 8, 9). Nerozvíjí se hned, ale typicky s odstupem 7–10 dnů a dle našich zkušeností málokdy mizí dříve než za týden. Při ultrazvukovém vyšetření břicha můžeme vidět zvětšenou slezinu, játra a mezenterální lymfatické uzliny. Bolesti břicha k syndromu patří.

U většiny pacientů odeznívají příznaky do 3 týdnů. Jsou způsobeny spíše reakcí imunitního systému než virem samotným. Nejen z našeho pozorování, ale i dle literatury tíže projevů vzrůstá s věkem pacienta (3, 5). Komplikace jsou velmi vzácné, patří mezi ně autoimunitní hemolytická anémie, encefalitida, meningitida, polyradikuloneuritida a další. Ruptura sleziny a dušení při obstrukci horních dýchacích cest jsou nejzávažnějšími komplikacemi, neboť jsou nejčastější příčinou smrti při akutní EBV infekci (5).

Diagnostika

Stanovení diagnózy nečiní větších problémů. Ponecháme stranou, že plně rozvinutý syndrom rozpoznáme klinicky. V ostatních případech se řídíme nespecifickými hematologickými a biochemickými markery a definitivní ortel vyslovujeme podle hladin specifických protilátek.

V krevním obraze většiny pacientů vidíme mírnou leukocytózu s relativní i absolutní lymfocytózou. Někdy bývá lehká, většinou kliniky bezvýznamná trombocytopenie. Elevace jaterních transamináz je při rozvinuté infekční mononukleóze zaznamenána v 80–90% případů a není-li současně přítomno jiné jaterní onemocnění, upravuje se ad integrum spontánně. Zahraniční literatura jaternímu postižení při akutní EBV infekci nepřikládá žádný, nebo jen minimální význam. Zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy je typická, nespecifická, doplňuje vzorec biochemické diagnostiky stejně jako alkalická fosfatáza (1, 5, 9, 10).

Tradiční stanovení heterofilních protilátek Paul-Bunellovou reakcí má u dětí senzitivitu méně než 50% a specifitu 80–90% (11), na našem pracovišti ho nepoužíváme. Stanovení specifických protilátek metodou ELISA je spolehlivé a dostupné, v naprosté většině případů ke stanovení diagnózy postačuje. (Ve sporných případech je možná confirmace metodou Western Blot.) V praxi je možné prokazovat protilátky proti

3 různým antigenům: antigen virové kapsidy (VCA), časný antigen (EA) a nukleární antigen (EBNA). VCA a EA jsou exprimovány v akutní fázi infekce, EBNA ve stadiu latence. Protilátky proti EA jsou nekonstantní, lze je prokázat jen u 70% pacientů a detekovatelné jsou kolem 3. týdne od počátku příznaků (5). Proto je v rutinní diagnostice nevyužíváme. Protilátky proti VCA třídy IgM se mohou vytvářet již v průběhu inkubace, a bývají proto detekovány již v prvním týdnu od počátku potíží, třídy IgG současně nebo velmi záhy (1, 5, 11, 12). Význam VCA IgM protilátek je čistě diagnostický, jejich přítomnost po odeznění klinických příznaků neznamena chronickou infekci (1, 5). Po akutní infekci obvykle přetrvávají 2–4 měsíce, u méně než 10% pacientů i déle než 8 měsíců (5, 11). Protilátky EBNA IgG bývají pozitivní ve stadiu latence. Stanovení EBNA IgM je možné, v rutinní diagnostice poněkud redundantní, nepoužívá se. Interpretace sérologických nálezů, stejně jako u jiných onemocnění, není možná bez zhodnocení klinického stavu pacienta.

Protilátky proti antigenům EBV často zkříženě reagují s příbuznými herpetickými viry, které pak vycházejí falešně pozitivní – typickým příkladem je při EBV mononukleóze současná pozitivita CMV IgM – až ve 30% případů. EBV má potenciál indukovat polyklonální aktivaci B-lymfocytů s tvorbou protilátek proti dalším antigenům, včetně těch, s nimiž se organizmus doposud nesetkal (11, 13).

Léčba při manifestní EBV mononukleóze

Je symptomatická. Kauzální lék nemáme. Aciklovir inhibuje EBV replikaci a snižuje vylučování viru, ale nemá žádný efekt na klinické projevy infekční mononukleózy. Používá se k léčbě vlasaté leukoplakie jazyka, postihující například pacienty s AIDS (8). Pacient má mít klidový režim. Je třeba zajistit dostatečný přísun tekutin – při komplikacích s polykáním parenterálně. Antipyretika indikujeme stejně jako při jiných horečnatých infektech. Rutinní podávání kortikoidů u nekomplikovaného onemocnění se nedoporučuje. Krátkodobé užívání (v řádu dnů) má význam při vystupňovaných projevech – otok hrdla znemožňující polykání, nebo dokonce dýchání, nebo při komplikacích – autoimunitní hemolytické anémii nebo těžké trombocytopenii. Není shoda v tom, zda je přínosné podávání kortikoidů při neurologickém postižení, myokarditidě nebo perikarditidě. Antibiotika podáváme při současně bakteriální faryngitidě, přednostně penicilin.

Aminopeniciliny jsou kontraindikovány, viz výše (5, 8, 9). Dříve doporučená dieta s omezením tuků při jaterním postižení je obsoletní, nepřináší pacientovi žádný benefit, spíše strádání a nedostatek vitaminů rozpustných v tucích. Tuky jsou základním energetickým substrátem pro jaterní buňku – jejich dávka ve stravě by neměla být omezována, pokud je pacient dobře toleruje. Vhodná je normální zdravá racionální a chutně zajímavá strava. Není doporučeno požívání alkoholu, přepáleného tuku a hepatotoxických léků. Stejný dietní přístup je dnes aplikován u akutní hepatitidy (14–17).

U žádného z léků, označovaných jako hepatoprotektiva (kyselina ursodeoxycholová, silymarin, esenciální fosfolipidy), nebyl prokázán pozitivní účinek při akutní mononukleóze (ani při jiném onemocnění, způsobujícím obdobný typ jaterního postižení). Jejich podávání nemá jiný než placebo efekt (15, 18).

Indikací k hospitalizaci jsou výše uvedené komplikace a potřeba parenterální rehydratace při nedostatečném perorálním příjmu tekutin pro obstrukci hltanu.

Infekční mononukleóza nepatří k izolačním diagnózám a nepodléhá tedy povinné izolaci, resp. hospitalizaci.

Režim po akutní EBV infekci

Po dobu trvání příznaků se nedoporučuje zvýšená fyzická námaha. Z hlediska rizika ruptury sleziny není vhodné cvičit dříve než za 1 měsíc od prvních příznaků, kontaktním sportům by se měl pacient vyhýbat 7 týdnů. Pokud se po uplynutí této doby cítí zdravý a nemá klinické známky onemocnění, není další omezení fyzické aktivity indikováno, nemá žádné opodstatnění (1, 5, 7, 9, 13). Tento postup je rovněž v souladu s doporučením CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Při EBV infekci není nařízen žádný izolační režim, pacient se po prodělání onemocnění stává doživotním potenciálním zdrojem infekce.

Reaktivace EBV

K reaktivaci EBV dochází v průběhu života často – 10–20% dospělé populace vylučuje virus slinami. Spouštěčem jsou většinou jiné, asymptomaticky nebo manifestně probíhající infekce. EBV u imunokompetentního pacienta při reaktivaci nikdy nevyvolává klinické příznaky a není důvodem k zahájení nějaké léčby nebo omezování běžných aktivit. Řeší se případné vyvolávající onemocnění (5, 7, 13).

Kancerogenní potenciál EBV

EB virus je dáván do příčinné souvislosti s celou řadou maligních onemocnění, která se rozvíjejí roky po infekci – jsou spojena výhradně se stadiem latence (5, 19). (Výjimkou je X-vázaný lymfoproliferativní syndrom – viz níže.) Tato příčinná souvislost je předmětem intenzivního bádání a doposud nebyla jednoznačně prokázána – měla by zatím být interpretována opatrně. Pokud EBV skutečně příčinou některých malignit je, musí současně dojít k selhání mechanismů, které za normálních okolností nekontrolovanému bujení brání – ať už z důvodu primárního nebo sekundárního imunodefektu, genové mutace a podobně, jako je tomu u pacientů imunosuprimovaných po transplantaci kostní dřeně nebo solidních orgánů (posttransplantční lymfoproliferativní onemocnění), pacientů s AIDS (lymfomy CNS) apod. Shrme-li si fakta, že téměř 100% jedinců je nakonec infikováno EB virem, specifický lék nemáme, očkování zatím neexistuje a EB virem pravděpodobně indukované malignity jsou spojeny výhradně se stadiem latence, musíme konstatovat, že kromě dalšího bádání nemůžeme v prevenci EBV asociovaných malignit vůbec nic dělat (1–5, 19, 20).

Speciální jednotky spojené s EBV

X-vázaný lymfoproliferativní syndrom

Je extrémně vzácné onemocnění chlapců (incidence celosvětově 0,1 až 0,3/100 000), kteří pro mutaci genu SH2D1A/SAP neexprimují protein, jenž je při akutní EBV infekci esenciální k normální interakci T a B lymfocytů, bez níž dochází k neregulovatelné proliferaci infikovaných B-lymfocytů – 57% pacientů umírá již během primární infekce, u 24% se rozvíjí maligní lymfom. Transplantace hematopoetických kmenových buněk zlepšuje šance pacientů na přežití (8, 21).

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

Při geneticky podmíněném defektu buněčné imunity může být EBV spouštěčem tohoto syndromu s dlouhotrvající horečkou, jaterní dysfunkcí, pancytopenií a dalšími projevy. Incidence je asi 0,1/100 000 (1, 22, 23, 24).

Chronická aktivní EBV infekce

Vzácná jednotka, která má jasná diagnostická kritéria: závažné potíže trvající více než

6 měsíců, které začaly jako primární EBV infekce a jsou spojeny s trvajícím extrémně vysokými titry VCA IgG nebo vysokou hladinou EBV DNA v krvi, je přítomno histologicky potvrzené orgánové postižení (intersticiální pneumonie, uveitida, hepatitida, hypoplazie kostní dřeně...) a postižené orgány obsahují zvýšené množství EBV DNA, RNA nebo proteinů. Prognóza je špatná, pacienti zmrárají při pancytopenii a hypogamaglobulinemii v řádu let. Antivirotika nefungují, transplantace kostní dřeně prognózu zlepšuje. Patogeneze není zcela jasná, pravděpodobný je imunodefekt umožňující proliferaci infikovaných T-lymfocytů a NK buněk (5, 8).

Únavový syndrom

Je třeba zmínit, že již samotná existence únavového syndromu je sporná. Jeho příčinná souvislost s infekční mononukleózou či jinou infekcí byla vyvrácena četnými studiemi (25).

Závěr

Přístup k léčbě EB virové infekční mononukleózy dozrává u nás v posledních letech velkých změn. Je mnohdy těžké je přijmout a měnit desítky let zaběhlé postupy. Nedá se však nic dělat, je naším posláním léčit podle nejlepšího vědomí a svědomí, chcete-li – lege artis. Reflektujeme tedy současné medicínské poznatky, respektujeme zásadu primum non nocere a neaplikujeme na své pacienty postupy, jejichž léčebný přínos nebyl prokázán nebo byl vyvrácen.

Literatura

1. Luzuriaga K, Sullivan J. Infectious Mononucleosis. N Engl J Med. 2010; 362: 1993–2000.
2. Heath C, Brodsky A, Potolsky A. Infectious mononucleosis in a general population. Am J Epidemiol. 1972; 95(1): 46–52.
3. Hess R. Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. J Clin Microbiol. 2004; 42(8): 3381–3387.
4. Thorley-Lawson D, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origins of Associated Lymphomas. N Engl J Med. 2004; 350: 1328–1337.
5. Johannsen E, Kenneth M. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Infectious Mononucleosis-Associated Malignant Diseases, and Other Diseases). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2010; 1989–2010.
6. Laichalk L, Hochberg D, Babcock G, et al. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. Immunity 2002; 16(5): 745–754.
7. Straus S, Cohen J, Tosato G, et al. Epstein-Barr Virus Infections: Biology, Pathogenesis, and Management. Ann Intern Med. 1993; 118(1): 45–58.

8. Cohen J. Epstein-Barr Virus Infection. N Engl J Med. 2000; 343: 481–492.
9. Putukian M, O'Connor F, Stricker P, et al. Mononucleosis and athletic participation: an evidence-based subject review. Clin J Sport Med. 2008; 18: 309–315.
10. Fisher R, Boyce T. Infectious Mononucleosis and Mononucleosis-like Syndromes. In: Moffet's Pediatric Infectious Diseases: A Problem-Oriented Approach, 4th Edition. 2005; 49–61.
11. Field P, Dwyer D. Difficulties with the serologic diagnosis of infectious mononucleosis: a review of the rcpa quality assurance programs. Pathology 1996; 28: 270–276.
12. Johnson D, Cunha B. Epstein-Barr virus serology. Infect Dis Pract. 1995; 19: 26–27.
13. Staňková M. Infekční mononukleóza a další nemoci vyvolané virem Epstein-Barr. In: Beneš J, et al. Infekční lékařství. Praha: 2009; 183–184.
14. McIntyre N. The general management of liver disease. In: Oxford textbook of clinical hepatology 1992; 1335–1339.
15. Chalupa P, Husa P. Infekce jater, žlučových cest a pankreatu. In: Beneš J, et al. Infekční lékařství. Praha: 2009; 454–464.
16. Vaníšta J. Virové hepatitidy. In: Hrodek O, Vavřínek J, et al. Pediatrie. Praha: 2002; 631–638.
17. Sobotka L. Dietní opatření u interních chorob. In: Bureš J, Horáček J, et al. Základy vnitřního lékařství, 2003; 670–677.
18. Brůha R. Hepatoprotektiva. Klin Farmakol Farm. 2006; 20: 154–157.
19. Thompson M, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer. Clin Cancer Res. 2004; 10: 803–821.
20. Gruhne B, Sompallae R, Masucci M. Three Epstein-Barr virus latency proteins independently promote genomic instability by inducing DNA damage, inhibiting DNA repair and inactivating cell cycle checkpoints. Oncogene 2009; 28: 3997–4008.
21. Booth C, Gilmour K, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. Blood 2011; 117(1): 53–62.
22. Janka G. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev. 2007; 21(5): 245–253.
23. Obořilová A, Mayer J, Pavlík P, et al. Hemofagocytární syndrom (Kazuistika a review literatury). Vnitř. Lék. 2003; 3: 210–216.
24. Kalesidis T, Humphries R, Terashita D, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Los Angeles County. J Med Virol. 2012; 84(5): 777–785.
25. Engleberg N. Chronic Fatigue Syndrome. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2010; 1897–1904.

Článek doručen redakci: 26. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2014

MUDr. Jan Pavelka

Klinika dětských infekčních nemocí,
FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno
pavelkajan@seznam.cz

