

INFEKČNÍ MONONUKLEÓZA

MUDr. Jana Kleinerová, Ph.D.

Infekční oddělení, o. z. Nemocnice Prostějov, Středomoravská nemocniční, a. s.

Infekční mononukleóza je běžně rozšířené onemocnění způsobené ubikvitárně se vyskytujícím IV. herpetickým virem – virem Epstein-Barrové. Postihuje především děti a mladistvé. EBV vyvolává široké spektrum onemocnění. Většinou se manifestuje typickou triádou: bolestmi v krku, teplotou a lymfadenopatií. Ve většině případů bývá i lehké postižení jater. Prognóza onemocnění je dobrá, ale u části pacientů se mohou objevit komplikace.

Klíčová slova: EB virus (virus Epstein-Barrové), protilátky: anti VCA IgM, anti VCA IgG, anti EBNA IgG, EA (early antigen).

Med. Pro Praxi 2008; 5(10): 372–374

Infekční mononukleóza byla popsána jako glandulární horečka již v roce 1889 wiesbadenským lékařem Emilem Pfeifferem a ještě o několik let předtím moskevským pediatrem Filatovem (v roce 1885), ale teprve ve 20. století, v roce 1920 použil Sprunt název infekční mononukleóza, o tři roky později v roce 1923 Downey popsal morfologii lymfocytů u infekční mononukleózy. Dalším pokrokem bylo objevení protilátek, které aglutinovaly erythrocyty v roce 1932 Paulem a Bunnelem. Ale teprve v roce 1964 Epstein se svou laborantkou Barrovou popsal první lidský nádorový virus, který nalezl u pacientů s Burkittovým lymfomem (nádor poprvé popsal Burkitt v roce 1958 v Ugandě, později byl tento nádor zjištěn i v jiných oblastech Afriky, ale i v Nové Guinei, USA a vzácně i v Evropě – bývalá NDR), teprve o čtyři roky později v roce 1968 zjistili manželé Henleovi vztah mezi virem a infekční mononukleózou. Prospektivní studie na Univerzitě v Yale v USA označila EBV jako etiologické agens infekční mononukleózy. Rozlišujeme dva kmeny EBV – EBV 1 (typ A) a EBV 2 (typ B). Onemocnění postihuje především mladistvé – objevuje se jako etiologické agens onemocnění u dětí a dospívajících. Onemocnění je způsobeno v 85% EB virem, asi v 15% CMV (cytomegalovirem). U infekce vyvolané CMV (V. herpetický virus) je nutno zmínit i parentální přenos – u skupiny dialyzovaných, event. transplantovaných, v úvahu připadá i přenos transfuzí krve. Infekční mononukleóza má spíše sezónní výskyt, vyskytuje se ve světě sporadicky nebo v menších epidemiích (školy, internáty aj). Zdrojem nákazy je člověk nebo zdravý nosič, který vylučuje virus slinami (odtud i název „kissing disease, Studentenkrankheit“ – přenos líbáním u dospívajících). Inkubační doba onemocnění se pohybuje od 4 dnů do 4 týdnů (v některé literatuře 4–7 týdnů), obvykle je okolo 2 týdnů. Přenos je nejčastěji přímým kontaktem, slinami, lze jej ale přenést i krví (krevní převody), v dětských kolektivech se uvádí i přenos poslintanými hračkami a různými předměty. Vstupní branou infekce je nosohltan. Po infekci virus v organismu přetrvává v latentním stavu a následkem imunoprese dochází k reaktivaci infekce.

Původce onemocnění

Původcem onemocnění je v 85% IV. herpetický virus – EB virus (virus Epstein-Barrové) a v 15% V. herpetický virus – CMV (cytomegalovirus) z čeledi *Herpesviridae*. Jsou to poměrně velké DNA viry s kubickou symetrií kapsidy a obalem. Herpesviry se množí v buněčném jádře, kde vytvářejí typické inkluze. Jsou jen málo odolné vůči zevním vlivům. Podle biologických a fyzikálních vlastností se čeleď *Herpesviridae* dělí na tři podčeledi – *Alphaherpesviridae*, *Betaherpesviridae* a *Gammaherpesviridae*. EB virus je ubikvitární a schopen perzistovat v organismu, patří do podčeledi *Gammaherpesviridae*. Je schopen vyvolat jak lytickou infekci v jednom typu buněk (buňky nosohltanu), tak i latentní infekci – v lymfocytech B. Má vztah i k maligním onemocněním. Vyskytuje se ve dvou nepatrně odlišných typech – typu 1 a 2. V obalu EB viru převládá jeden glykoprotein, genom EB viru 1 a 2 se liší pouze v genech pro nukleární proteiny (EBNA) v latentně infikovaných buňkách a v antigenních epitopech, které reagují s protilátkami a cytotoxickými lymfocyty. EB virové antigeny se využívají k průkazu protilátek proti EBV, jde o směs různých virových bílkovin. EB virový nukleární antigen (EBNA) se vyskytuje v latentně infikovaných buňkách, je složen ze šesti odlišných bílkovin, časný (early) antigen – EA – se nachází v buňkách na počátku lytického cyklu, ke konci lytického cyklu se v buňkách objevuje virový kapsidový antigen (VCA). Protilátky proti antigenům se objevují postupně, čehož se využívá v diagnostice infekčního onemocnění. Vstupní branou nákazy EB virem je dutina ústní, popř. tonzily. Virus se množí v epitelálních buňkách a je přítomen ve slinách. Velmi rychle napadá lymfocyty B, na toto napadnutí lymfocytů B organismus velmi rychle reaguje tvorbou lymfocytů T, které mají lymfocyty B odstranit, v krvi nacházíme velký počet lymfocytů T (především CD8+), tyto buňky se označují jako „atypické lymfocyty“. Postupně se v krvi objevují jednotlivé protilátky proti antigenům EB viru. Po primární infekci perzistuje virová DNA v klidových B-lymfocytech a v nediferencovaných epitelálních

buňkách nosohltanu a slinných žláz. Při oslabení imunitní schopnosti organismu se virus aktivuje a objevuje ve slinách. Virus má vztah, jak již bylo výše uvedeno, k nádorovým onemocněním, onkogenní potenciál EB viru je nesporný. U dětí v Africe je příčinou Burkittova lymfomu, buňky nádoru obsahují EB virový genom, v jižní Číně ale i v ostatních částech světa je vyvolavatelem nazofaryngeálního karcinomu.

Klinický obraz

Klinický obraz onemocnění je pestrý, onemocnění se manifestuje jako chřipkové onemocnění, faryngitida, výrazná lymfadenitida až po klasický obraz. Typické příznaky pro onemocnění jsou horečka, bolesti v krku, únava, lymfadenopatie, nosový přízvuk, huhňavý hlas. V prodromálním stadiu onemocnění po uplynutí inkubační doby se objevují subfebrilie, únava. Onemocnění se může manifestovat jako běžné chřipkové onemocnění, dále jako typická anginózně-uzlinová forma, uzlinová forma, zřídka jako ikterické jaterní postižení. V klinickém obraze chřipkové formy se onemocnění neliší svým průběhem od jiných onemocnění vyvolaných ostatními viry. U typické anginózně-uzlinové formy po prodromálních příznacích se objevuje povlaková angína, horečka, bolesti v krku, potíže při polykání, hepatosplenomegalie, vzácně se mohou objevit i exantémy – skarlatiniformní, morbilliformní nebo urtikariální. Postupně se objeví zduření celého Waldayerova lymfatického okruhu, zbytnění sliznice nosohltanu a nosu působí typický huhňavý hlas a nosový přízvuk u pacienta. V krajních případech se může objevit dušení u pacientů jako důsledek extrémního zbytnění tonzil a tvorby pablán. Bývá přítomná výrazná krční lymfadenitida, uzliny jsou někdy v balení a palpačně bolestivé, bývá přítomen periglandulární edém. Typické znaky povlakové angíny u infekční mononukleózy jsou: nereaguje na terapii antibiotiky, povlaky nikdy nepřerůstají do okolí. U některých pacientů bývá přítomno Holzelovo znamení – drobné petechie na měkkém patře, Bassův příznak – edémy očních víček, je přítomna hepatomegalie asi u 10%

nemocných a asi u 50 % nemocných splenomegalie. U pacientů s uzlinovou formou v klinickém obraze převažuje výrazná lymfadenopatie, bývá přítomen opět perigandulární edém, v těchto případech je nutno myslet i na nádorová onemocnění. V případě výrazného ikterického jaterního postižení je nutno v diferenciální diagnostice pomýšlet i na virové hepatitidy, při této formě onemocnění nález v orofaryngeální oblasti bývá velmi chudý a typický nález pro manifestaci infekční mononukleózy v orofaryngeální oblasti zcela chybí. Průběh onemocnění bývá akutní s dobou trvání okolo 2–3 týdnů. Komplikace infekční mononukleózy jsou četné: hepatitida, mírná trombocytopenie, obstrukce horních cest dýchacích, vzácně ruptura zvětšené sleziny, hematologické komplikace (př. EBV infekce urychlí hemolytickou anemii, disseminovaná intravaskulární koagulace spojená s hepatální nekrózou, imunní trombocytopenická purpura může vyústit v aplastickou anemii), neurologické komplikace (postižení centrálního nebo periferního nervstva – aseptická meningitida, akutní virová encefalitida, meningitida, meningoencefalitida, Bellova obrna, neuropatie brachiálního plexu, obrny hlavových nervů, ztráta sluchu, syndrom Guillain-Barré, akutní cerebelární ataxie aj.), kardiální a plicní komplikace (chronická intersticiální pneumonie a pleurální výpotek, myokarditida a perikarditida), autoimunitní komplikace (autoimunitní choroby, Reyův syndrom), únavový syndrom, renální poruchy (př. renální selhání, paroxysmální noční hemoglobinurie), u imunosuprimovaných Burkittův lymfom, nazofaryngeální karcinom. U pacientů s Duncanovým syndromem (lymfoproliferativní syndrom vázaný na X chromozom) se může rozvinout smrtelná primární infekce jako důsledek defektní imunitní odpovědi na EBV infekci (chudá odpověď anti EBNA protilátek). Defektní gen je vázán na X chromozom, u chlapců s Duncanovým syndromem se často rozvine smrtelná hepatitida, hemofagocytóza nebo disseminovaná proliferace. EBV může také vyvolat chronickou infekci u imunokompetentních osob charakterizovanou chronickými nebo rekurentními příznaky infekční mononukleózy podobnými jako horečka, bolestivost lymfatických uzlin, hepatosplenomegalie. Chronická aktivní EBV infekce je spojována s vysokou mortalitou a morbiditou pro různé život ohrožující komplikace např. intersticiální pneumonii, lymfom, arteriální koronární aneurysma aj.

Diagnostika onemocnění

Lze ji provést jednak z typického klinického obrazu, nálezu v krevním obraze, ale dnes převážně chorobu potvrdíme sérologickým vyšetřením a stanovením protilátek proti jednotlivým antigenům: proti kapsidovému antigenu VCA IgM a IgG, dále stanovením protilátek proti nukleárnímu antige-

Tabulka 1. Sérologická diagnostika EBV infekce

VCA		EBNA-1		EA-D		Sérologická diagnostika
IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	
-	-	-	-	-	-	Séronegativita – bez kontaktu s infekcí
(+)	-	+	-	(+)	-	Časná primoinfekce
+	-	+	-	+	-	
+	-	(+)	-	+	-	Pozdní primoinfekce
+	(+)	(+)	-	(+)	-	
+	+	-	-	(+)	(+)	
(+)	+	-	-	(+)	+	Postakutní stav
-	+	-	(+)	-	+	
-	+	-	(+)	-	(+)	Dříve prodělaná infekce – sérokonverze
-	+	-	(+)	-	-	
-	+	-	+	-	-	Dříve prodělaná infekce – séropozitivita
-	-	-	+	-	-	
+	+	-	+	(+)	-	Reaktivovaná infekce
+	+	(+)	+	(+)	(+)	

Protilátky (+) nemusí být přítomny

nu anti EBNA IgM a IgG, lze stanovit i EA (early antigen). V praxi využíváme stanovení protilátek anti VCA IgM a IgG a anti EBNA IgG. Na počátku onemocnění bývají přítomny protilátky proti kapsidovému antigenu anti VCA IgM a IgG pozitivní, později po onemocnění protilátky anti VCA IgM mizí, přetrvávají protilátky anti VCA IgG a objevují se s odstupem po onemocnění protilátky anti EBNA IgG. V minulosti i v současnosti lze využít i vyšetření heterofilních protilátek – př. reakce Paul-Bunnelovu, dále reakce Ericsonovu, IM test – tyto reakce mohou být ale negativní, a přesto o onemocnění jde, tato vyšetření využívají stanovení heterofilních protilátek u nemocných, ale nutno upozornit, že v dětském věku, zvláště u malých dětí do 5 let může být tato reakce negativní. Další možností diagnostiky je rychlá reakce – PCR (řetězová polymerázová reakce), ale ne všechny laboratoře vyšetření provádí – tato vyšetření patří již spíše ke specializovaným vyšetřením a ne běžně prováděným. Lze provést i kultivaci viru z výplachu v nosohltanu a/nebo z lymfocytů. U CMV infekce se využívá stanovení protilátek ELISA IgM a IgG, lze stanovit i aviditu, popř. vyšetření opět PCR, v akutním stadiu infekce nacházíme pozitivní protilátky třídy IgM, po prodělané infekci zůstávají protilátky třídy IgG, při reaktivaci CMV infekce se objevují pozitivní protilátky třídy IgM i IgG, heterofilní protilátky jsou při této infekci negativní. V krevním obraze při onemocnění může být na počátku onemocnění lehce snížen počet bílých krvinek (leukopenie), ale pak počet bílých krvinek postupně stoupá (leukocytóza), v diferenciálním krevním obraze leukocytů převažují lymfocyty a monocyty, výraznou část této složky ale tvoří atypické lymfocyty, které jsou větší a mají jádro excentricky uložené, bohaté na chromatin a bazofilní cytoplazmu s vakuolami. Dále může být snížen počet krevních destiček (trombocytopenie). U části pacientů bývá elevace jaterních testů – zvýšené hodnoty

aminotransferáz – ALT, AST, někdy i bilirubinu. Blíže viz tabulka 1 pro snadnou orientaci v sérologické diagnostice.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice musíme vycházet z klinických forem onemocnění. V diferenciální diagnostice povlakové angíny nutno vyloučit: povlakové angíny jiné etiologie (streptokokové, hemofilové, pneumokokové, stafylokokové, kvasinkové), diftérii – povlaky přerůstají do okolí, tonziloglandulární formu listeriózy, Plaut-Vincentovu angínu – jde o jednostranný nález, tonziloglandulární formu tularémie, luetický afekt na mandlích, poleptání na mandlích, primární neoplastický proces, maligní hemoblastózu, infekť způsobený virem rubeoly, parotitidy – v klinickém obraze není přítomna povlaková angína. V diferenciální diagnostice jaterního postižení nutno pomýšlet na virové hepatitidy jiné etiologie, postižení jater vyvolané dalšími hepatotropními viry (CMV, virus rubeoly, HSV, yersinióza, leptospiróza, Q horečka aj.). Při onemocnění probíhající jako uzlinový syndrom je nutno vzít v úvahu uzlinovou formu toxoplazmózy, ostatní bakteriální infekce, při nichž se vyskytuje reaktivní lymfadenitida (streptokokové angíny, zubní afekce, různé formy tularémie, kožní forma antraxu, anginní uzlinová forma listeriózy, diftérii, yersiniózy, mezenterální lymfadenitida), dále ostatní virová onemocnění způsobená adenoviry, virem morbil, virem rubeoly, respiračními viry, herpetickými viry aj. Ale velmi důležitou složkou v diferenciální diagnostice je i vyloučení maligních onemocnění jako jsou chronické lymfadenózy, maligní lymfogranulom, hemoblastózy, metastázy nádorových onemocnění jiné lokalizace.

Terapie

Terapie pro infekční mononukleózu není kauzální, léčba je především symptomatická – antipyretika,

nosní kapky, Priessnitzovy zábaly na krk, kloktadlo, dietní opatření, dostatek vitaminů, u pacientů s postižením jater lze podat hepatoprotektiva (jako např. Flavobion, Simepar, Essentials forte). K potlačení bakteriální infekce – nutno zmínit tzv. duální infekci, kdy při kultivaci výtěru z krku nacházíme bakteriální floru př. streptokoky, jiné mikroby, můžeme podat antibiotika penicilinové řady, makrolidy popř. cefalosporiny. Antibiotika jako ampicilin, amoxicilin a dále i kotrimoxazol jsou kontraindikovány a vyvolávají typický exantém. Dále v terapii lze využít krátkodobě kortikoidy u pacientů s výrazným klinickým nálezem na tonzilách tam, kde je edém hltanu či hrtanu. Dále je nutný klidový režim na lůžku. Po prodělaném onemocnění je pacient dispenzarizován buď na ambulanci infekčního oddělení nebo praktickým lékařem a kontrolována laboratoř. Doporučujeme omezit tělesnou námahu po dobu asi 3 měsíců a po stejnou dobu i ponecháme volnější jaterní dietu. Prognóza onemocnění je dobrá, pouze rekonvalescence je delší, obvykle po dobu 2–3 týdnů.

Závěr

Infekční mononukleóza je běžně se vyskytující onemocnění v populaci u nás i ve světě. Promořování populace EB virem v dětské populaci závisí na socioekonomických podmínkách, v horších podmínkách je snadné a brzké. Onemocnění především postihuje mladou populaci (děti a mladistvé), většinou má benigní průběh a ne všichni nemocní vyžadují hospitalizaci. V rámci diferenciální diagnostiky je nutno na onemocnění myslet při podávání antibiotik u pacientů s povlakovou angínou a varovat se podávání ampicilinových antibiotik pro nebezpečí vzniku toxoalergického exantému v případě infekční mononuk-

leózy. Sérologické nálezy u pacientů bez klinických známek onemocnění je nutno pečlivě hodnotit, při hraničním nálezu či počátečním nálezu je třeba sérologii zopakovat. Onemocnění podléhá povinnému hlášení epidemiologickému odboru KHS.

MUDr. Jana Kleinerová, Ph.D.

Infekční oddělení, o. z. Nemocnice Prostějov
Středomoravská nemocniční, a. s.
Mathonova 291/1, 796 04 Prostějov
e-mail: jana.kleinerova@post.cz

Literatura

1. Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Souček A, Vávra J. Lékařská mikrobiologie. Čeled' Herpesviridae. Marvil 1996: 401–412.
2. Dostál V a kol. Infektologie, infekce vyvolané EB virem. Praha: Karolinum 2005: 239–241.
3. Havlík J a kol. Infektologie, infekční mononukleóza. Praha: Avicenum 1990: 270–274.
4. Havlík J a kol. Infekční nemoci, infekční mononukleóza. Praha: Galén 1998: 174–175.
5. Havlík J a kol. Příručka infekčních a parazitárních nemocí, infekce vyvolané EB virem. Praha: Avicenum 1985: 361–366.
6. Mandell GL, Douglas A, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious Diseases 4th ed. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis). Churchill Livingstone Inc. 1995: 1364–1377.
7. Votava M a kol. Lékařská mikrobiologie speciální, Herpesviridae. Praha: Neptun 2003: 340–352.