

INFEKČNÍ MONONUKLEÓZA

MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D.

I. infekční klinika UK 2. LF a FN Bulovka, Praha

Infekční mononukleóza je známá již od 80. let 19. století, v ČR bylo v r. 2004 hlášeno 2 684 případů. Nejdůležitějším etiologickým agens je virus Epsteina-Barrové (EBV), syndrom infekční mononukleózy může být vyvolán i cytomegalovirem (CMV). V klinickém obraze dominuje horečka, povlaková angína, lymfadenopatie a hepatosplenomegalie. Nejčastější komplikací je obstrukce dýchacích cest, mohou být i komplikace hematologické, neurologické, kardiální a ruptura sleziny. Závažnou komplikací je Duncanův syndrom. Pro infekční mononukleózu je typická lymfocytóza v krevním obraze a hepatopatie. V diagnostice EBV se používá průkaz heterofilních protilátek (Paul-Bunnelova reakce, Ericsonův test), při negativitě u malých dětí průkaz specifických EBV protilátek. Je možná i diagnostika EBV pomocí PCR. V diagnostice CMV je rozhodující průkaz specifických IgM protilátek.

Klíčová slova: infekční mononukleóza, virus Epsteina-Barrové, cytomegalovirus, Paul-Bunnelova reakce, Ericsonův test, specifické EBV a CMV protilátky.

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Infectious mononucleosis has been known since the 19th century. 2 684 cases were reported in the year 2004 in the Czech Republic. The most important etiologic agent is Epstein-Barr virus (EBV), infectious mononucleosis syndrome can also be caused by cytomegalovirus (CMV). In clinical picture fever, pseudomembranous tonsillitis, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly are the typical signs. Airway obstruction is the most frequent complication but hematological, neurological, cardiac complications and splenic rupture can occur too. Duncan's syndrome is severe complication. Lymphocytosis in the blood count and hepatopathy are typical findings for infectious mononucleosis. Detection of heterophile antibodies (Paul-Bunnel test, Ericson test) can be used in diagnosis of EBV, in small children with their negative result detection of specific EBV antibodies is necessary. In EBV diagnosis PCR is also possible to use. In diagnosis of CMV the decisive test is detection of specific IgM antibodies.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, Paul-Bunnel test, Ericson test, specific EBV and CMV antibodies.

Infekční mononukleóza je známá již od 80. let 19. století, první popis pochází od Filatova z r. 1885 pod názvem idiopatická lymfadenopatie, další od Pfeiffera z r. 1889 jako žlázová horečka, nynější název infekční mononukleóza pochází z r. 1920. Infekční mononukleóza je u nás poměrně častým onemocněním, počet případů se každoročně pohybuje kolem 2 500, v r. 2004 bylo hlášeno v České republice 2 684 onemocnění (EPIDAT SZÚ).

Etiologie

Pod názvem infekční mononukleóza se nejčastěji rozumí manifestní primoinfekce herpetickým virem Epsteina-Barrové popsaná manželi Henleovými v r. 1968 (asi v 80 % případů). Zbytek případů na tzv. syndrom infekční mononukleózy vyvolaný především dalším herpetickým virem – cytomegalovirem (CMV). Vzácně se mohou uplatnit i další agens jako adenoviry, HIV, HHV 6 či *Toxoplasma gondii* (2).

Epidemiologie

Zdrojem nákazy je nemocný člověk či zdravý nosič viru. Tak jako ostatní herpetické viry přetrvává EBV v organismu po celý život v latentním stavu a někdy, např. při stresu, těhotenství či závažných onemocněních, může dojít k reaktivaci. Ta je obvykle asymptomatická, ale virus je vylučován slinami. Séropozi-

tivní zdraví dospělí vylučují virus ve 12–25 %, imunosuprimovaní ve více než 50 %. Inkubační doba se obvykle udává mezi 30–50 dny, ale může být i kratší. Imunita je dlouhodobá. K vylučování viru dochází již koncem inkubační doby, během manifestního onemocnění vylučuje virus 50–100 % nemocných. K promořování populace dochází od útlého věku, u dětí do 2 let je prakticky vždy inaparentní. V rozvojových zemích se s infekcí setkají téměř všechny děti do 3 let a infekční mononukleóza se zde prakticky nevyskytuje. V rozvinutých zemích má protilátky asi 50 % dětí kolem 5 let, 60–80 % adolescentů a 90–95 % dospělých kolem 40 let (4, 5). Nejvyšší výskyt infekční mononukleózy je v pubertě, u mladistvých a mladých dospělých mezi 15–24 lety, nad 40 let se infekční mononukleóza prakticky nevyskytuje. EBV se přenáší slinami při úzkém kontaktu (líbání – „kissing disease“, společné jídlo apod.), naopak vzdálenější kontakt obvykle k onemocnění nevede, protože nakažlivost je malá. Je možný i přenos transfuzí krve. CMV se vylučuje slinami a močí, přenos je někdy nejasný, ale je možný líbáním, sexuální cestou, transfuzí i při transplantaci orgánů či kostní dřeně.

Patogeneze

Virus infikuje nejprve epiteliální buňky faryngu, pak B-lymfocyty, které se dostávají do

většiny orgánů, kde dochází k proliferaci až do cytotoxického efektu T-lymfocytů (9). V případě, že k němu nedojde, může pokračovat nekontrolovaná lymfoproliferace se závažným až smrtelným průběhem.

Klinický obraz

Klinický obraz se mírně liší podle vyvolávajícího agens. Pro infekční mononukleózu vyvolanou EBV je typická **horečka, pseudomembranózní angína, lymfadenopatie a hepatosplenomegalie**. Někdy však může některý z příznaků chybět. Onemocnění může začít náhle, ale někdy předchází prodromy s bolestmi hlavy, břicha, bolestmi v krku, myalgii, nevolností, nechutenstvím, únavou a pocením trvající 1–2 týdny. Horečka nad 38 °C se vyskytuje asi u 90 % dětí, může ale dosahovat až 40 °C a trvat 10–14 dní. Tonzily jsou hypertrofické, prosáklé, obvykle s oboustrannými povlaky, někdy však angína může chybět. V některých případech je zvětšen tak významně, že se tonsily dotýkají a spolu s uzlinami způsobí obstrukci dýchacích cest. Lymfadenopatie (v 90 % případů) se manifestuje především zvětšením krčních uzlin, zvětšené bývají uzliny submandibulární, kolem kývačů, nuchální, někdy i axilární či inguinální. Zduření může být symetrické či asymetrické, mnohdy výrazné a dobře viditelné a uzliny nemají ten-

denci ke kolikvaci. Hepatomegalie je vyjádřena asi u 1/3 případů, k poškození jater však dochází až u 80–90% pacientů, ale projeví se pouze laboratorně zvýšením transamináz. Ikterus je vzácný, jen asi v 5% případů. Splenomegalie bývá asi u 1/2 pacientů, vrcholí ve 2. týdnu onemocnění, manifestovat se může bolestmi v levém podžebří a někdy příznaky hemoragického šoku. Ve 25–60% se mohou objevit petechie na patře (**Holzelovo znamení**), asi v 1/3 případů pak otoky víček (**Bassův příznak**). Vzácně (u 3–15%) se může objevit **rash** různého charakteru (scarlatiniformní, morbiliformní, urtikariální). Pacienti mívají rhinolalii a foetor ex ore. Onemocnění ustupuje do 2–4 týdnů, ale únava, slabost a nechutenství může přetrvávat několik měsíců. Infekční mononukleóza vyvolaná **CMV** se obvykle liší od onemocnění vyvolaného EBV **absencí povlakové angíny**, bývá **déletrvajícím horečkou**, **hepatosplenomegalie** a **méně výraznou lymfadenopatií**.

Infekční mononukleóza může mít řadu **komplikací**, které mohou být příčinou hospitalizace. Některé z nich mohou být závažné, někdy i smrtelné, ale fatální průběh infekční mononukleózy je naštěstí vzácný. Nejčastější příčinou hospitalizace je **obstrukce dýchacích cest** způsobená výraznou hypertrofií tonzil a lymfadenopatií. Z **hematologických komplikací** se setkáváme často s mírnou trombocytopenií bez krvácivých projevů, vzácná je aplastická anémie a autoimunitní hemolytická anémie (8, 1). **Neurologické komplikace** se mohou projevit jako serózní meningitida, meningoencefalitida, cerebelitida, myelitida, syndrom Guillain-Barré. U neuroinfekcí vyvolaných EBV může být někdy náhlý začátek s bezvědomím a křečemi. Vzácnou, ale obávanou komplikací je **ruptura sleziny**, která se nejčastěji projevuje ve 2.–3. týdnu onemocnění bolestmi břicha a příznaky hemoragického šoku (7). Velmi vzácně se vyskytují komplikace **kardiální** (myokarditida, perikarditida), **nefrologické** (intersticiální nefritida, hematurie, proteinurie), **plicní** (intersticiální pneumonie), či **rhabdomyolýza** (3). U chlapců s nedostatečnou imunitní odpovědí na podkladě genetického poškození lymfatického systému může mít primoinfekce EBV fatální průběh pod obrazem těžkého lymfoproliferativního onemocnění vázaného na X-chromozom (tzv. **Duncanův syndrom** (6)). Pokud děti přežijí, vyskytují se u nich často lymfomy, hypogamaglobulinemie a aplastická anemie. V praxi je nejčastější komplikací obstrukce dýchacích cest, ale jednou jsme se setkali na naší klinice s Duncanovým syndromem u dvouletého chlapce a rupturou sleziny se splenektomií a těžkou encefalitidou vyžadující umělou plicní venti-

Tabulka 1. Interpretace nálezů				
stadium	VCA IgM	VCA IgG	EA	EBNA
primoinfekce	+	+	+	-
latence	-	+	-	+
reaktivace	±	+	+	+

laci u mladých dospělých. U HIV pozitivních dětí může dojít k aktivaci dosud němé infekce EBV a k systémovým poškozením se špatnou prognózou.

Diagnostika

V diagnostice infekční mononukleózy provádíme vyšetření **krevního obrazu s diferenciálem, jaterních testů a sérologické metody**. Změny v krevním obraze jsou vyvolány působením viru na B-lymfocyty. Objevují se obvykle až ve 2. a 3. týdnu onemocnění, a proto první normální krevní obraz nevylučuje infekční mononukleózu. V krevním obraze bývá asi v 90% případů leukocytóza mezi 10–20 000, někdy i více. V diferenciálu převažují lymfocyty a monocyty nad neutrofile, mohou tvořit 60–70% rozpočtu i více. Jsou přítomny i velké atypické lymfocyty (mezi 20–40%), což jsou vlastně reaktivní T-lymfocyty působící cytotoxicky na infikované B-lymfocyty. S lymfocytózou souvisí neutropenie (v 60–90%) někdy s lehkým posunem doleva, bývá lehká trombocytopenie. Jaterní testy jsou abnormální u 80–90% pacientů, transaminázy bývají mírně zvýšené (obvykle 2–3×, ale někdy i 10× či více), hyperbilirubinemie se vyskytuje jen málokdy (asi u 5% pacientů). Sérologické vyšetření se liší podle typu viru. Zatímco v diagnostice infekční mononukleózy vyvolané EBV lze použít průkaz heterofilních a specifických protilátek, u CMV mononukleózy jsou heterofilní protilátky vždy negativní a diagnostika je možná jen průkazem specifických protilátek. **Heterofilní protilátky** se tvoří asi u 90% nemocných s EBV mononukleózou, ale jejich tvorba klesá se snižujícím se věkem, u dětí do 5 let bývají často negativní. Jsou jen dočasné, nejsou specifické pro infekční mononukleózu, obvykle se objevují hned na počátku onemocnění, ale někdy i později. Jedná se o protilátky, které reagují se zvířecími erytrocyty. Podle druhu erytrocytů se rozlišuje aglutinace beraních erytrocytů (Paul-Bunnellova reakce), hemolýza hovězích erytrocytů (OCH-Ericsonův test), užívá se i aglutinace koňských erytrocytů. Výše titrů závisí na základním ředění; při základním ředění 1:24 je za pozitivní pokládán titr 1:48 a vyšší, většina pacientů však má titry řádově stovkové. Při negativitě heterofilních protilátek provádíme vyšetření specifických **protilátek proti EBV a CMV**. Negativita heterofilních protilátek může znamenat nevytvo-

ření protilátek u EBV infekce (např. u malých dětí), či jinou než EBV etiologii onemocnění. Specifické protilátky proti EBV zahrnují protilátky proti třem antigenům – **VCA** (kapsidový antigen), **EA** (časný antigen) a **EBNA** (jaderný antigen). Podle zjištěné kombinace těchto protilátek lze posoudit stadium onemocnění, tj. **akutní primoinfekci, latentní perzistenci** v organizmu a **reaktivaci EBV infekce** (tabulka 1). Pro primoinfekci je typický vzestup IgM a IgG protilátek proti VCA a o něco později i EA a nepřítomnost protilátek proti EBNA. IgM VCA přetrvávají obvykle 4–8 týdnů, IgG VCA po celý život. Protilátky proti časnému antigenu se objevují 3–4 týdny po začátku onemocnění a perzistují 3–6 měsíců. Naopak pozitivní protilátky proti EBNA jsou typické zejména pro latentní stadium po prodělané infekční mononukleóze, jsou pozitivní ve 100% případů, začínají se tvořit 3–4 týdny po začátku onemocnění a přetrvávají celý život. Pro reaktivaci infekce je typický výskyt protilátek IgG VCA, EBNA, EA a někdy i IgM VCA. Naopak u člověka, který neprodělal infekční mononukleózu vyvolanou EBV ani jinou formu EBV infekce, jsou všechny protilátky negativní. V posledních letech se rozvíjí i diagnostika EBV infekcí pomocí molekulárně-genetických metod (PCR), jejichž využití však není rutinní a je vhodné zejména u velmi závažných průběhů, kdy lze zjistit i virovou nálož. Diagnostika syndromu infekční mononukleózy vyvolané cytomegalovirem je možná sérologicky průkazem protilátek CMV IgM.

Léčba

Léčba infekční mononukleózy je obvykle jen symptomatická, užívá se jaterní dieta s omezením přepalovaných tuků a alkoholu, klidový režim a hepatoprotektiva. Podání antibiotik nemá u jasné infekční mononukleózy žádný význam, navíc při podání antibiotik aminopenicilinové řady dochází v 90–100% případů k výsevu výrazného červeného splývavího makulopapulózního exantému někdy až hemoragického charakteru, který však nemusí znamenat alergii na aminopeniciliny. Pokud jsou protilátky proti aminopenicilinům negativní, lze je v budoucnu dále podávat. Při etiologicky nejasné povlakové angíně je vhodné pacienta po odebrání výtěru z tonzil zajistit penicilinem, který je lékem volby. U alergiků

jsou náhradními antibiotiky makrolidy, dále cefalosporiny či linkosamidy. Opakovaně jsme se setkali i s duální infekcí virem EBV a beta-hemolytickým streptokokem. V léčbě obstrukce dýchacích cest či těžší trombocytopenie se osvědčuje krátkodobé podávání kortikoidů, v případě obstrukce nejlépe parenterální cestou. Při meningoencefalitidě je někdy vhodná antiedematózní léčba Manitolem, při ruptuře sleziny je někdy nutné provést splenektomii. Hospitalizace u infekční mononukleózy není nařízena a dochází k ní obvykle při protrahovaném průběhu onemocnění či výskytu komplikací, zejména obstrukce dýchacích cest. Proděláná infekční mononukleóza znamená výrazný zásah do imunitního systému. Děti dispensarizujeme po prodělané infekční mononukleóze obvykle půl roku, sledujeme celkový stav, hodnoty krevního obrazu a jaterních testů. Frekvence kontrol i režim v rekonvalescenci obvykle záleží hlavně na průběhu onemocnění

a závažnosti poškození jater. Alespoň zpočátku je vhodné vyvarovat se fyzické námahy včetně osvobození od tělesné výchovy ve škole (k zabránění traumatu sleziny, pro častou zvýšenou únavnost, slabost a někdy déletrvající hepato-

patii). Dieta je vhodná šetřící bez přepalovaných tuků a alkoholu, po úpravě jaterních testů ji lze rychle uvolňovat. Při hepatopatii je možné podávat hepatoprotektiva, jiná léčba obvykle není nutná.

Literatura

1. Gruson B, Veyssier P, et al. Autoimmune hemolytic anemia caused by IgG cold agglutinins after infectious mononucleosis. *Rev. Med. Interne*, 2004; 25(10): 769–770.
2. Havlík J, et al. *Infekční nemoci*, 2. vyd., Galén 2002; 144–145.
3. Mandel, Douglas and Bennett's *Principles and Practise of Infectious Diseases*, Elsevier 2005; 5th ed., volume 2: 1801–1805.
4. Pereira MS, Blake JM, et al. EB virus antibody in different ages. *Br. Med. J.* 1969; 4: 526–527.
5. Porter DD, Wimberly I, et al. Prevalence of antibodies to EB virus and other herpesviruses. *JAMA*, 1969; 208: 1675–1679.
6. Purtilo DT, Cassel CK, et al. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975; 1: 935–940.
7. Ruth DE, Jones A, et al. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24(3): 261–264.
8. Sevilla J, da Carmen Escudo M, et al. Severe systemic autoimmune disease associated with Epstein-Barr virus infection. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26(12): 831–833.
9. Williams H, MacSween L, et al. Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 2004; 190: 63–71.