

Bolesław Kalicki, Anna Maślany, Joanna
Milart, Anna Jung

Received: 14.09.2011

Accepted: 27.09.2011

Published: 31.10.2011

Przebieg i diagnostyka zakażenia EBV u dzieci – obserwacje kliniczne

The course and diagnosis of EBV infections in children
– clinical observations

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie, ul. Szaserów 128,
04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Zakażenia wirusem Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) u dzieci najczęściej przebiegają bezobjawowo i dotyczą niemalże całej populacji. U części osób, szczególnie jeśli do zakażenia doszło w wieku późniejszym (u nastolatków i dorosłych), mogą prowadzić do wystąpienia mononukleozy zakaźnej (MZ). Typowym objawem jest długo utrzymująca się gorączka, co budzi niepokój, zwłaszcza u pacjentów najmłodszych i tych, którzy nie reagują na zastosowaną antybiotykoterapię. W pracy przedstawiono charakterystykę, epidemiologię, oraz patofizjologię zakażenia EBV. Opisano zarówno typowe, jak i rzadkie cechy najczęstszej objawowej postaci zakażenia – mononukleozy zakaźnej. MZ podejrzewamy przede wszystkim u dzieci z gorączką, zapaleniem gardła oraz powiększeniem węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. Zakażenie EBV niekiedy powoduje również zmiany skórne, osłabienie, bóle mięśniowe, rzadko występuje zapalenie wątroby, które może prowadzić do jej niewydolności. Diagnostyka laboratoryjna obejmuje przede wszystkim ocenę morfologii z rozmazem krwi obwodowej, w którym przeważają limfocyty atypowe, aktywność aminotransferaz (podwyższonych w MZ) oraz testach serologicznych na obecność przeciwciał przeciwwirusowych. W przypadku otrzymania ujemnych wyników testów lateksowych i objawów klinicznych sugerujących MZ należy wykonać testy wykrywające swoiste antygeny wirusa. Przeciwciała pojawiające się jako pierwsze to te skierowane przeciwko antygenowi kapsydowemu wirusa. W pracy przedstawiono także opisy trzech przypadków mononukleozy zakaźnej i problemów diagnostycznych z nimi związanymi.

Słowa kluczowe: wirus Epsteina-Barr, mononukleozę zakaźną, diagnostykę, limfadenopatia, gorączka

Summary

Epstein-Barr virus (EBV) infections in children are usually asymptomatic and occur in almost the entire population. If the infection occurred at a later age, in adolescents and adults, it can lead to infectious mononucleosis (IM). A typical symptom is long-lasting fever, which is of concern, especially in younger patients and those who do not respond to antibiotic therapy. The paper presents the characteristics, epidemiology, and pathophysiology of EBV infection. It is described both common and rare features of the most common form of symptomatic infections – infectious mononucleosis. IM is suspected primarily in children with fever, sore throat and enlarged lymph nodes, liver and spleen. EBV infection can cause mucocutaneous manifestation, weakness and myalgia; hepatitis is relatively less common and can lead to liver failure. Laboratory diagnosis is primarily an assessment of morphology and peripheral blood smear, with the presence of the predominant atypical lymphocytes. Evaluation of serum transaminases level (elevated in infectious mononucleosis), and serological tests for the presence of antiviral antibodies are also crucial. If the heterophil test is negative in the patients with symptoms suggesting IM, one should carry out EBV-specific antibody tests. Antibodies to viral capsid antigen (VCA) appear as the first. The paper reports three cases of infectious mononucleosis and diagnostic problems associated with them.

Key words: Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, diagnosis, lymphadenopathy, fever

WIRUS EPSTEINA-BARR (EBV)

Wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) zwany również *human herpesvirus 4* (HHV-4) jest jednym z najpowszechniejszych ludzkich wirusów. Został zidentyfikowany w 1964 roku w komórkach chłoniaka Burkitta przez Anthony'ego Epsteina i Yvonne Barr. EBV jest γ -herpeswirusem o kulistym kształcie, składa się z podwójnej nici DNA, nukleokapsydu o symetrii ikosaedralnej oraz osłonki pochodzącej z błony jądrowej komórki gospodarza⁽¹⁻³⁾. Najczęstszą postacią ostrego zakażenia EBV jest mononukleozą zakaźną (MZ).

EPIDEMIOLOGIA

Szacuje się, że co najmniej 95% populacji na świecie przeżyło zakażenie EBV. W krajach rozwijających się, o niskim statusie socjoekonomicznym pierwotne zakażenie wirusem dotyczy głównie okresu wczesnego dzieciństwa. W krajach rozwiniętych obserwuje się dwa szczyty zachorowań: między 1. a 5. rokiem życia oraz w drugiej dekadzie życia⁽³⁾. Ze względu na obecność przeciwciał odmatczyńskich niemowlęta są chronione przed zakażeniem⁽¹⁾.

Zapadalność na MZ na świecie szacowana jest na około 20-70 przypadków na 100 tysięcy osób, a wśród nastolatków nawet na 350 przypadków na 100 tysięcy osób. Raporty polskie przedstawiają znacznie niższe wartości (około 7-7,5 przypadku na 100 tysięcy osób) i wydają się niedoszacowane⁽⁴⁾. W związku z poprawą warunków sanitarnych zachorowalność wśród najmłodszych pacjentów spada⁽⁵⁾. Nie wykazano sezonowości zachorowań ani przewagi płci wśród zakażonych EBV^(6,7).

Transmisja zakażenia następuje drogą kropelkową (poprzez ślinę), najczęściej dochodzi do niego podczas pocałunku (u nastolatków, dorosłych) lub przy braku zachowania zasad higieny u dzieci. Możliwe jest również zakażenie poprzez transfuzję krwi, przeszczep narządów oraz szpiku⁽⁸⁾. Okres inkubacji, czas od momentu zakażenia do wystąpienia pierwszych objawów choroby, wynosi 30-50 dni.

PATOFIZJOLOGIA

Po przedostaniu się wirusa poprzez ślinę do jamy ustnej i gardła następuje zakażenie komórek nabłonkowych oraz gruczołów ślinowych. EBV zakaża również limfocyty B, które na swojej powierzchni zawierają swoisty receptor CD21 (CR2) dla tego wirusa. Wirus powoduje lizę komórek i namnaża się w szybkim tempie. Istotą choroby jest samoograniczający się proces limfoproliferacyjny. Proliferacja zakażonych przez EBV limfocytów B powoduje powiększenie tkanki limfoidalnej – węzłów chłonnych oraz migdałków podniebiennych^(1,3,9). Limfocyty B pamięci krążą we krwi, rozprzestrzenia-

jąc się po organizmie i stanowiąc rezerwuuar – zakażenie przechodzi w postać latentną, która utrzymuje się najprawdopodobniej przez całe życie^(1,3).

Układ odpornościowy reaguje na obecność wirusa poprzez limfocyty T supresorowe, komórki NK i limfocyty cytotoksyczne. W trakcie mononukleozy zakaźnej następuje zmiana stosunku limfocytów T CD4+ do CD8+ na korzyść tych drugich⁽⁹⁾.

OBRAZ KLINICZNY MZ

Spektrum objawów powodowanych przez EBV jest bardzo szerokie. Jeśli do zakażenia dochodzi we wczesnym dzieciństwie, pierwotna infekcja przebiega najczęściej bezobjawowo. W przypadku opóźnienia pierwotnego zakażenia EBV (u nastolatków i dorosłych) występują objawy kliniczne mononukleozy zakaźnej⁽⁹⁾. Do typowych objawów zespołu mononukleozowego należą: gorączka, limfadenopatia, zapalenie gardła, hepato- i splenomegalia. Migdałki chłonne są powiększone, pokryte białym nalotem, mogą tworzyć się w nich ropnie kryptowe. Powiększenie węzłów chłonnych jest symetryczne, dotyczy przede wszystkim węzłów chłonnych szyi grupy tylnej oraz węzłów pachowych, ale może wystąpić również uogólniona limfadenopatia^(3,6). Charakterystyczny jest obrzęk twarzy, powiek i nasady nosa dający charakterystyczny wygląd i znany jako objaw Glanzmana⁽¹⁰⁾. Objawom tym bardzo często towarzyszą uczucie zmęczenia oraz bóle głowy, mięśni oraz stawów^(3,6,9,10).

W obrazie klinicznym MZ, szczególnie u dzieci, mogą pojawiać się również różnego rodzaju zmiany skórne – wysypki różyczko- lub płoniczopodobne o charakterze plamisto-grudkowym, czasem z komponentą krwotoczną lub przypominające zmiany pokrzywkowe^(3,6,10). Typowym objawem dla MZ jest nadwrażliwość na amoksyliny. Drobnoplamista wysypka pojawia się wówczas mniej więcej po 7-10 dniach od rozpoczęcia antybiotykoterapii, która najczęściej stosowana jest z powodu mylnego rozpoznania anginy w początkowym okresie choroby.

Do ciężkich postaci mononukleozy zakaźnej należy ostre zapalenie wątroby, które może prowadzić do niewydolności wątroby, choć najczęściej zapalenie to przebiega łagodnie, z przejściowym podwyższeniem aktywności transaminaz i niekiedy – żółtaczką^(4,11).

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie MZ opiera się na objawach klinicznych oraz diagnostyce laboratoryjnej. W badaniu krwi obwodowej zwraca uwagę leukocytoza (rzędu 10-20 tysięcy) ze zwiększonym odsetkiem limfocytów w rozmazie, z charakterystycznymi limfocytami atypowymi (>10%). Często stwierdza się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych^(6,12-14).

W celu potwierdzenia zakażenia EBV przeprowadza się diagnostykę serologiczną, przy wykorzystaniu testów nieswoistych wykrywających między innymi przeciwciała heterofilne (testy lateksowe, czułość 90%, swoistość 75%) oraz serologicznych testów swoistych wykrywających przeciwciała w kierunku EBV⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Wadą testów wykrywających przeciwciała heterofilne jest ich niska czułość u dzieci poniżej 12. roku życia (25-50%) i we wczesnym okresie choroby (25% wyników fałszywie ujemnych w pierwszym tygodniu, 5-10% w drugim tygodniu i 5% w trzecim tygodniu trwania choroby)^(6,7,12,14). Powyższe testy pozostają dodatnie nawet przez 3 miesiące po wystąpieniu objawów, a w surowicy przeciwciała można wykryć nawet przez rok. Wyniki negatywne obserwuje się u osób z zespołem mononukleozopodobnym, z pierwotnym zakażeniem CMV, HHV-6 lub toksoplazmozą⁽⁶⁾.

U pacjentów z objawami sugerującymi mononukleozę zakaźną, u których testy lateksowe dały wynik ujemny, można poszukiwać przeciwciał swoistych przeciwko antygenom wirusa. Pierwsze pojawiają się przeciwciała w klasie IgM przeciwko antygenowi kapsydowemu wirusa VCA. Ich poziom szybko narasta w ciągu pierwszych dni infekcji, utrzymując się przez około 3 miesiące, potem przeciwciała te zanikają. Przeciwciała przeciwko antygenowi kapsydowemu wirusa w klasie IgG wytwarzane są równie szybko, ale pozostają w surowicy przez całe życie, świadcząc o przebiegu infekcji EBV⁽¹⁴⁾. Po 3-4 tygodniach od wystąpienia objawów choroby w surowicy można wykryć przeciwciała przeciwko wczesnemu antygenowi jądrowemu i cytoplazmatycznemu (EA-D) lub tylko cytoplazmatycznemu (EA-R), które również świadczą o świeżej infekcji. Pozostają one w surowicy przez 3 do 6 miesięcy.

W okresie 3-6 tygodni od zakażenia w surowicy pojawiają się przeciwciała przeciwko antygenom jądrowym wirusa w klasie IgG, które również utrzymują się przez całe życie. Stwierdzenie ich świadczy o przebytej infekcji. Ich brak może wskazywać na zaburzenia odporności lub przetrwałe zakażenie wirusem^(6,14). Obrazowy schemat pojawiania się przeciwciał w MZ przedstawiono na rys. 1. Interpretację wyników swoistych testów w kierunku zakażenia EBV podano w tabeli 2.

Zespół mononukleozowy, mimo że jest najczęściej związany z infekcją EBV, może być również powodowany przez inne mikroorganizmy, przede wszystkim CMV, *Toxoplasma gondii*, rzadziej HSV-6, adenowirus, HIV, HAV, HBV, wirus grypy, świnki, odry oraz różyczki i należy je również uwzględnić w diagnostyce^(15,16). Mononukleozę należy rozważyć także u dzieci z podejrzeniem anginy, przy braku reakcji na zastosowaną antybiotykoterapię⁽¹⁷⁾.

LECZENIE

Podstawą leczenia MZ jest odpoczynek i unikanie wysiłku fizycznego (szczególnie przez pierwszy miesiąc

trwania choroby, jako profilaktyka możliwego pęknięcia śledziony), odpowiednie nawadnianie i odżywianie oraz stosowanie leków przeciwgorączkowych i odkażających gardło z dodatkiem komponenty przeciwbólowej⁽⁷⁾. Badania dotyczące stosowania acyklowiru i sterydów w leczeniu mononukleozy wskazują na brak znaczącego wpływu na obraz kliniczny choroby i nie są zalecane⁽¹⁴⁾.

Warto zauważyć, że nawet w rok po zakażeniu EBV w ślinie może się utrzymywać wysokie stężenie wirusa. Mimo tego nie stosuje się szczególnych środków ostrożności, ponieważ większość populacji jest EBV-seropozytywna⁽¹⁾.

POWIKŁANIA

MZ jest najczęściej chorobą samoograniczającą się. Jednak w części przypadków może dochodzić do powikłań – zarówno wczesnych, jak i późnych. W ostrym okresie choroby, szczególnie u dzieci, niebezpieczna jest obturacja dróg oddechowych wynikająca z obrzęku śluzówki, która stanowi zagrożenie życia i może wymagać hospitalizacji i sterydoterapii. Dochodzić może również do wtórnych zakażeń bakteryjnych (zakażenia układu oddechowego, zapalenia węzłów chłonnych)⁽⁴⁾.

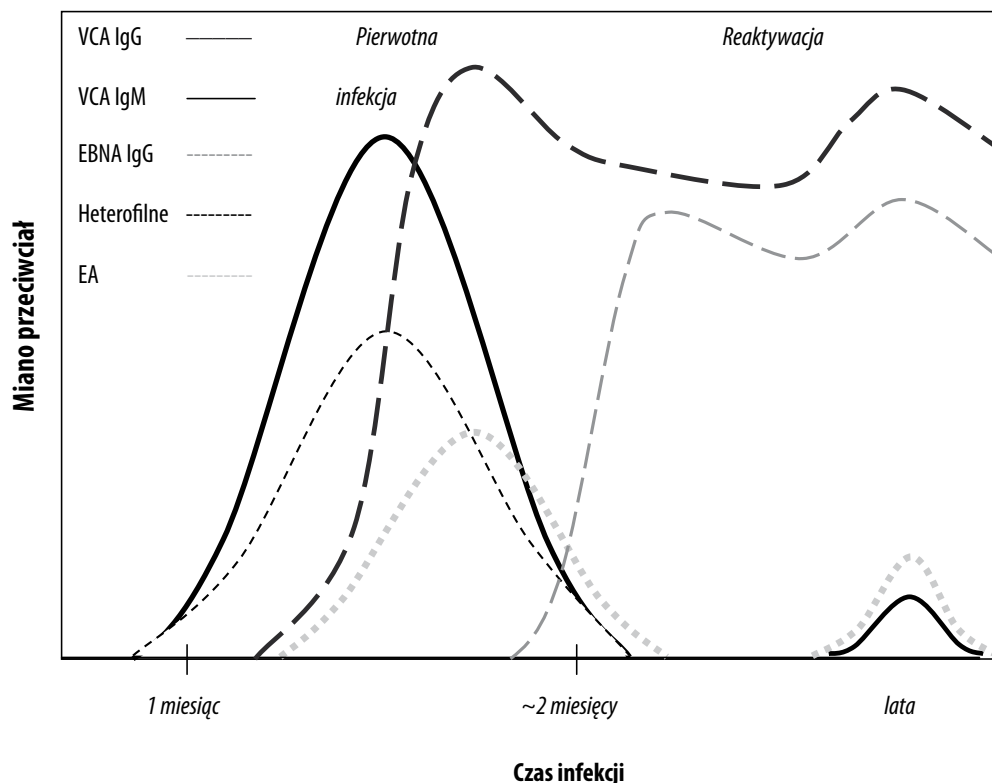
Większa męczliwość może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy po przechorowaniu MZ, badania Katza oceniające związek MZ ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu przewlekłego zmęczenia potwierdzają tę hipotezę⁽¹⁸⁾. Macsween i wsp. oceniali konsekwencje MZ wśród studentów w Wielkiej Brytanii, stwierdzając znaczący wpływ choroby na absencję na zajęciach akademickich, jak również aktywność społeczną⁽¹⁹⁾.

Poważne powikłania zakażenia wirusem EB, występujące według różnych autorów w około 1 do 18% przypadków, związane są z układem nerwowym. Należą do nich: zespół Guillaina-Barrégo, obwodowe porażenia nerwów (głównie nerwu twarzowego), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie nerwu wzrokowego^(1,20).

Wiele publikacji na temat zakażeń EBV dotyczy jego związku ze stwardnieniem rozsianym. Metaanaliza przeprowadzona w 2010 roku przez Handela na grupie ponad 30 tysięcy pacjentów wykazała, że przebiecie MZ wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego w wieku późniejszym. Jednak patomechanizm tego zjawiska nie został dotychczas określony i wymaga dalszych badań⁽²¹⁾.

Podawane dość często w literaturze pęknięcie śledziony jako ciężkie powikłanie mononukleozy zakaźnej występuje bardzo rzadko (ryzyko pęknięcia wynosi około 0,2%) i dotyczy przede wszystkim pierwszych trzech tygodni choroby^(1,7).

Opisywano również rzadkie powikłania ze strony układu krążenia – zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zapalenia naczyń⁽⁸⁾. Limfoprolifercja w przebiegu MZ może też prowadzić do następstw



Rys. 1. Poziom stężenia przeciwciał w kierunku zakażenia wirusem EBV w kolejnych okresach MZ⁽¹³⁾

hematologicznych, przede wszystkim małopłytkowości, niedokrwistości hemolitycznej, granulocytopenii, a nawet pancytopenii⁽³⁾.

Zakażenie wirusem EB stwarza duże zagrożenie dla mężczyzn z zespołem limfoproliferacyjnym sprzężonym z chromosomem X. U pacjentów tych nie obserwuje się objawów choroby do momentu zakażenia EBV, MZ przebiega u nich w piorunujący sposób, może prowadzić do śmierci, a u pozostałych – do rozwoju chłoniaków z limfocytów B lub hipogammaglobulinemii^(3,22).

Przechorowanie MZ zwiększa ryzyko niektórych chorób nowotworowych – udowodniono związek EBV z wystąpieniem chłoniaka Burkitta (dotyczy do głównie populacji afrykańskiej i osób chorujących na AIDS), choroby Hodgkina oraz raka jamy nosowo-gardłowej. Odgrywa on również rolę w patogenezie zespołów limfoproliferacyjnych u osób z upośledzeniem odporności oraz w stanach immunosupresji farmakologicznej, a także w rozwoju potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych^(1,3,23).

OPIS PRZYPADKÓW

PRZYPADEK PIERWSZY

Ośmioletni chłopiec (F.K., nr historii choroby 3000-2011) został przyjęty do Kliniki z powodu obustronnego, niebo-

lesnego powiększenia węzłów chłonnych szyjnych utrzymującego się od kilku tygodni. W ambulatoryjnie wykonanym badaniu USG węzły chłonne o średnicy do 1,5 cm z widoczną wnetką, narządy mięszone niepowiększone. Trzy lata wcześniej chłopiec przechorował MZ, potwierdzoną dodatnim testem lateksowym.

Przy przyjęciu dziecko w dobrym stanie ogólnym, w badaniu przedmiotowym zwracały uwagę powiększone, twarde, niebolesne węzły chłonne szyjne, układające się w pakiety oraz ropna wydzielina w jamach nosa i na tylnej ścianie gardła.

W badaniach dodatkowych stwierdzono niskie wykładniki stanu zapalnego (OB 11 mm/godzinę, CRP < 0,3 mg/dl przy normie do 0,8, leukocytoza $5,2 \times 10^9/l$ przy normie $4-10 \times 10^9/l$), prawidłowy rozmaz krwi obwodowej, prawidłowe wskaźniki funkcji wątroby (bilirubina całkowita 0,1 mg/dl, AspAT 22 U/l, AlAT 7 U/l) i nerek (kreatynina w surowicy 0,5 mg/dl, mocznik 20 mg/dl). Badanie ogólne i posiew moczu bez cech zakażenia. Badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii oraz toksoplazmozy nie potwierdziły zakażenia. Badanie radiologiczne klatki piersiowej i tomografia komputerowa zatok nie uwiaryściły ogniska zakażenia. Test lateksowy w kierunku mononukleozy zakaźnej dał wynik wątpliwy. W związku z tym wykonano badanie na obecność wirusa EBV metodą Western blot, która wykazała reaktywację zakażenia (tabela 2).

Antygen	p/c IgM	p/c IgG
EBNA1	x	Po przebytej infekcji EBV
VCA-gp 125	Wczesny okres infekcji EBV	Ogólny marker infekcji EBV
VCA-p18	Wczesny okres infekcji EBV	Kontakt z EBV w przeszłości
EA-D	Wczesny okres infekcji EBV	Wczesny okres infekcji lub możliwa reaktywacja, jeśli obecne IgG EBNA1

Tabela 1. Interpretacja wyników badań w kierunku MZ metodą Western blot⁽²⁴⁾

Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań serologicznych rozpoznano MZ. Stosowano leczenie objawowe, uzyskując zmniejszenie ilości wydzieliny w górnych drogach oddechowych.

W dobrym stanie ogólnym chłopiec został wypisany do domu. Po tygodniu zgłosił się na kontrolę, obserwowano zmniejszanie się węzłów chłonnych.

PRZYPADEK DRUGI

Dwunastoletnia dziewczynka (S.Z., nr historii choroby 834-2011) została przyjęta do Kliniki w trzeciej dobie leczenia preparatem amoksycyliny z kwasem klawulanowym (Augmentin), z powodu gorączki do 40°C, trwającej od tygodnia, powiększonych węzłów chłonnych oraz drobnoplamistej wysypki na skórze twarzy. Przy przyjęciu dziewczynka w dobrym stanie ogólnym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono błądź powłok skórnych, plamiste wykwity na skórze policzków, zaczerwienione gardło, rozpalnione, powiększone migdałki podniebienne z białym nalotem, w palpacyjnym badaniu jamy brzusznej powiększone wątroba i śledziona.

W badaniach dodatkowych stwierdzono nieznacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego (OB 18 mm/godzinę, CRP 1,05 mg/dl przy normie do 0,8, leukocytoza $15,3 \times 10^9/l$), w rozmazie krwi obwodowej przewaga limfocytów, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT 170 U/l, AlAT 300 U/l) oraz prawidłowe wskaźniki funkcji nerek (kreatynina w surowicy 0,8 mg/dl, mocznik 19 mg/dl). Badanie ogólne i posiew moczu bez cech zakażenia. Podejrzewając mononukleozę zakaźną, wykonano test lateksowy (w 1. i 5. dobie hospitalizacji), który dwukrotnie okazał się ujemny. Z powodu utrzymującej się gorączki przeprowadzono ocenę rozmazu szkiełkowego krwi obwodowej (procentowy wzór leukocytów), w którym liczba leukocytów wzrosła do 23 tysięcy, wykryto 46% limfocytów atypo-

wych i 4% immunoblastów. Wykonano również RTG klatki piersiowej, który nie uwidocznił ogniska zakażenia. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby (128 mm) i śledziona (127 mm) oraz powiększone węzły chłonne zlokalizowane we wnętrzu wątroby i okołokreżkowo.

W trakcie hospitalizacji u dziewczynki pojawiły się drobnoplamiste, zwienne wykwity skórne. Ze względu na utrzymującą się od 5 dni gorączkę i cechy nadkażenia bakteryjnego migdałków podniebiennej do leczenia włączono klarytromycynę (Klacid). Poszukując przyczyny dolegliwości, wykonano badania w kierunku CMV surowicy metodą Western blot (nie wykazano aktywnego zakażenia) oraz obecności wirusa EBV (wykazało wczesny okres zakażenia EBV) (tabela 2).

Na podstawie całości obrazu klinicznego i badań serologicznych rozpoznano uogólnione zakażenie wirusem Ebsteina-Barr. W terapii, poza makrolidem, zastosowano leczenie objawowe. W trakcie hospitalizacji obserwowano obniżenie liczby leukocytów we krwi obwodowej, w badaniu USG jamy brzusznej stopniowe zmniejszanie wielkości wątroby i śledziona oraz ustąpienie wysypki i gorączki. Po ustąpieniu gorączki w stanie ogólnym dobrym dziewczynka została wypisana do domu, a po dwóch tygodniach zgłosiła się na badania kontrolne, które wykazały dalszą normalizację liczby białych krwinek oraz zmniejszanie się węzłów chłonnych. Po 5 miesiącach od ustąpienia objawów u dziewczynki wciąż obserwowano zwiększoną liczbę limfocytów we krwi obwodowej.

PRZYPADEK TRZECI

Szesnastoletni chłopiec (F.R., nr historii choroby 41006-2011) został przyjęty do Kliniki z powodu osłabienia, bólu gardła oraz gorączki do 39°C, utrzymującej się od ponad tygodnia, bez efektu leczniczego w 4. dobie przyjmowania klarytromycyny (Klacid).

Pacjent	p/c	EBNA1	VCA-gp125	VCA-p18	EA-D
Pacjent 1.	IgG	+++	+++	+++	-
	IgM	X	-	-	+
Pacjent 2.	IgG	-	-	-	++++
	IgM	x	+	++	+++
Pacjent 3.	IgG	+/-	+++	-	+++
	IgM	x	++	++	+++

Tabela 2. Badanie w kierunku MZ metodą Western blot u przedstawionych pacjentów

Przy przyjęciu chłopiec w dobrym stanie ogólnym, w badaniu przedmiotowym stwierdzono przekrwione spojówki, powiększone węzły chłonne szyjne, pachowe i pachwinowe, a w badaniu palpacyjnym jamy brzusznej – powiększone wątroby i śledzionę.

W badaniach dodatkowych stwierdzono nieznacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego (OB 10 mm/godzinę, CRP 1,7 mg/dl przy normie do 0,8, prokalcytonina 0,16 ng/dl przy normie do 0,5 ng/ml, leukocytoza $7,1 \times 10^9/l$). W rozmazie krwi obwodowej przewaga limfocytów, w badaniu biochemicznym podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT 66 U/l, AlAT 90 U/l) oraz prawidłowe wskaźniki funkcji nerek (kreatynina w surowicy 0,7 mg/dl, mocznik 27 mg/dl). Badanie ogólne i posiew moczu bez cech zakażenia. Podejrzewając mononukleozę zakaźną, wykonano test lateksowy, który okazał się ujemny. Z powodu utrzymującej się gorączki przeprowadzono ocenę rozmazu białokrwinkowego krwi obwodowej, który wykazał obecność 19% limfocytów atypowych. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniło się powiększenie śledziony (126 mm). Kontynuując diagnostykę w kierunku MZ, wykonano badanie serologiczne metodą Western blot, które wykazało wczesny okres infekcji (tabela 2). Chłopiec został wypisany do domu po ustąpieniu gorączki, w dobrym stanie ogólnym, z zaleceniem zgłoszenia się na badania kontrolne po dwóch tygodniach.

PODSUMOWANIE

Wobec powszechnego występowania wirusa EBV w populacji dziecięcej lekarz powinien zawsze brać pod uwagę możliwość MZ u dziecka z anginopodobnymi objawami nieustępującymi po zastosowanym leczeniu. Należy również pamiętać o niskiej czułości testów laboratoryjnych w pierwszym okresie choroby i mimo uzyskania negatywnych wyników nie wykluczać jej wystąpienia. Tak jak w wyżej wymienionych przypadkach ujemne lub słabo dodatnie testy lateksowe skłoniły nas do poszerzenia diagnostyki o bardziej czułe testy serologiczne, które potwierdziły klinicznie postawione podejrzenie MZ. Ustalenie właściwego rozpoznania jest istotne ze względu na późniejsze powikłania choroby w postaci zespołu przewlekłego zmęczenia czy też utrzymującego się powiększenia węzłów chłonnych lub innych, rzadziej występujących problemów zdrowotnych, które przedstawiono w niniejszej pracy.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Luzuriaga K., Sullivan J.S.: Infectious mononucleosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1993.
- Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 15: 702-703.
- Mendoza N., Diamantis M., Arora A. i wsp.: Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008; 9: 295-305.
- Talarek E., Duszczyk E., Popieliska J. i wsp.: Przyczyny hospitalizacji dzieci z mononukleozą zakaźną. *Przegląd Pediatryczny* 2007; 37: 217-220.
- Takeuchi K., Tanaka-Taya K., Kazuyama Y. i wsp.: Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol. Int.* 2006; 56: 112-116.
- Cengiz A.B., Cultu-Kantaroglu O., Seçmeer G.: Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk. J. Pediatr.* 2010; 52: 245-254.
- Bell M.H.: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *American Family Physician* 2004; 70: 1279.
- Macswen K.F., Crawford H.C.: Epstein-Barr virus recent advances. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3: 131.
- Vetsika E.K., Callan M.: Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev. Mol. Med.* 2004; 6: 1-16.
- Janeczko J.: Mononukleozę zakaźną. *Przegl. Epidemiol.* 2004; 55: 421-431.
- Kang M.J., Kim T.H., Shim K.N. i wsp.: Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: two case reports. *Korean J. Intern. Med.* 2009; 24: 381-387.
- Bell A.T., Fortune B., Sheeler R.: Clinical inquiries. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? *J. Fam. Pract.* 2006; 55: 799-802.
- Gulley M.L., Tang W.: Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J. Mol. Diagn.* 2008; 10: 279-292.
- Cohen J.I.: Epstein-Barr Virus Infections, Including Mononucleosis. W: Fauci A, Braunwald E, Kasper D i wsp. (red.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Rozdział 174. Wyd. 17, McGraw-Hill Professional 2008: 1-4.
- Melón S., Méndez S., Iglesias B. i wsp.: Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24: 314-318.
- Hurt C., Tammaro D.: Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am. J. Med.* 2007; 120: 911e1-8.
- Rush M.C., Simon M.W.: Occurrence of Epstein-Barr virus illness in children diagnosed with group A streptococcal pharyngitis. *Clin. Pediatr.* 2003; 42: 417-420.
- Katz B.Z., Shiraishi Y., Mears C.J. i wsp.: Chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis in adolescents: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; 124: 189-193.
- Macswen K.F., Higgins C.D., McAulay K.A. i wsp.: Infectious mononucleosis in University Students in the United Kingdom: Evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 699.
- Orti A., Otero M.C., Tallon P. i wsp.: Epstein-Barr virus mononucleosis: Neurologic complications. *Clinical Pediatrics* 2003; 42: 361.
- Handel A.E., Williamson A.J., Disanto G. i wsp.: An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One* 2010; 5: e12496.
- Hügler B., Suchowerskyj P., Hellebrand H. i wsp.: Persistent hypogammaglobulinemia following mononucleosis in boys is highly suggestive of X-linked lymphoproliferative disease – report of three cases. *J. Clin. Immunol.* 2004; 24: 515-522.
- Kościełak J.: Przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epstein-Barr u osoby dorosłej. *Wiad. Lek.* 2009; 62: 235-242.
- Gärtner G.: No correlation in Epstein-Barr virus reactivation between serological parameters and viral load. *JCM* 2000; 38: 2458.