

Univerzita Karlova v Praze

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a ekologické výchovy

Virus Epsteinina a Barrové

Autor: Lenka Štorkánová

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lenka Pavlasová Ph.D.

Praha 2011

Abstrakt:

Bakalářská práce shrnuje dosavadní poznatky viru Epsteinova a Barrova (EBV), jeho obecnou charakteristiku, přenos a šíření viru, projevy nemoci a následnou terapii a rekonvalescenci. Konkrétněji se zaměřuje na infekční mononukleózu, dále pak také obecněji na jiné choroby, které virus Epsteinova a Barrova způsobuje. Obsahuje informace zabývající se vakcinací proti viru EB. Jsou zde uvedené statistické údaje týkající se frekvence výskytu infekční mononukleózy.

Abstrakt:

Epstein-Barr virus

Bachelor thesis summarizes the findings of Epstein-Barr virus (EBV), its general characteristics, transmission and spread of the virus, symptoms of disease and subsequent therapy and recovery. More specifically, it focuses on infectious mononucleosis, as well as more generally to other diseases, which the Epstein-Barr virus causes. It includes details of the vaccine against EB virus. There are the statistics on the incidence of infectious mononucleosis.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury a materiálů.

V Praze dne 1.4.2011

Lenka Štorkánová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce RNDr. Lence Pavlasové Ph.D. za všestrannou pomoc a cenné rady, které mi v průběhu mé práce ochotně poskytla.

Obsah

Obsah.....	1
1. Úvod.....	3
2. Obecná charakteristika virů.....	4
2.1. Klasifikace virů.....	5
3. Charakteristika herpetických virů.....	6
3.1. Klasifikace herpetických virů.....	8
4. Virus Epstein a Barrové (EBV).....	10
4.1. Historie objevu EBV.....	10
4.2. Obecná charakteristika viru Epstein a Barrové.....	12
4.3. Antigeny viru Epstein a Barrové.....	13
4.4. Diagnostika infekce viru Epstein a Barrové - imunologické a sérologické testy.....	17
4.4.1. Imunotesty.....	18
4.4.2. Sérologické testy.....	20
4.5. Asymptomatická infekce.....	21
4.6. Symptomatická infekce.....	22
5. Onemocnění způsobená virem Epstein a Barrové.....	23
5.1. Infekční mononukleóza.....	23
5.1.1. Historie objevu a výzkum nemoci.....	23
5.1.2. Epidemiologie.....	26
5.1.2.1. Brána vstupu a přenos.....	26
5.1.2.2. Šíření a výskyt nemoci.....	27
5.1.3. Patogeneze a patologická anatomie.....	29
5.1.4. Klinický obraz.....	31
5.1.5. Komplikace.....	34
5.1.6. Chronický průběh, relapsy, recidivy.....	41
5.1.7. Terapie.....	41
5.1.8. Zotavení, rekonvalescence.....	42
5.2. Chronicko – aktivní infekce viru Epstein a Barrové (CAEBV).....	43

5.3. Lymfoproliferativní nemoc B-buněk při infekci virem Epstein a Barrové (BLPD)	44
5.4. Lymfoproliferativní syndrom při defektním genu X (XPL)	45
5.5. Hodgkinova nemoc (HN)	46
5.6. Chronický únavový syndrom	47
6. Očekávaný vývoj vakcíny proti viru Epstein a Barrové	48
7. Statistické údaje o výskytu infekční mononukleózy v ČR	50
8. Závěr	52

1. Úvod

Téma mé bakalářské práce mi bylo velice blízké, neboť jsem sama tuto nemoc před několika lety prodělala. Mohla jsem tedy přispět svými vlastními zkušenostmi a zároveň jsem si psaním práce objasnila celou problematiku tohoto onemocnění.

Virus Epsteinina a Barrové se vyvíjí spolu s lidmi po miliony let. Toto soužití vedlo k dokonalé adaptaci viru na svého lidského hostitele. Tento virus se tak stal jedním z nejúspěšnějších parazitů. Je rozšířen po celém světě. Od jeho objevení byl virus považován za původce řady nemocí jak benigních, tak maligních. U převážné většiny lidí virus Epsteinina a Barrové navozuje neškodnou, ale doživotní nákazu. Po narušení rovnováhy mezi hostitelem a virem způsobuje onemocnění. Ve většině případech se jedná o infekční mononukleózu. U velké části nakažených se infekční mononukleóza projeví bezpříznakově. Pacienti se o infekci dozvědí například až několik let od jejího prodělání zjištěním přítomnosti protilátek, které jsou v organismu přítomny celoživotně.

Za posledních několik let se znalosti o infekční mononukleóze natolik rozšířily, že většina případů onemocnění přichází do nemocničního šetření již se správnou diagnózou. Rozpoznání etiologického vztahu mezi virem Epsteinina a Barrové a infekční mononukleózou se považuje za jeden z nejdramatičtějších objevů v oblasti herpetických virů.

Cílem mé práce je objasnit problematiku viru Epsteinina a Barrové a konkrétněji se zaměřit na infekční mononukleózu.

Nyní se zaměřím přímo na obsah mé práce. Na začátku se zabírám obecnou charakteristikou virů, jejich stavbou a způsobu rozmnožování (kapitola 2.)

Dále se již konkrétněji věnuji charakteristice herpetických virů a jejich klasifikaci (kapitola 3.).

Následující kapitola pojednává o viru Epsteinina a Barrové. Jsou zde informace týkající se historie tohoto viru, dále jeho obecná charakteristika, projevy nemoci a její diagnostika (kapitola 4).

Nemoci, které virus Epsteinsteina a Barrové způsobuje, a jejich bližší charakteristika je uvedena v kapitole 5.

V brzké době lze očekávat výrobu vakcíny proti viru Epsteinsteina a Barrové. Touto problematikou se zabývá kapitola 6.

Práce také podává informace o výskytu Infekční mononukleózy v určitých časových obdobích a v jednotlivých krajích v ČR. (kapitola 7.).

2. Obecná charakteristika virů

Viry se považují za nebuněčné parazitické organismy. Samy o sobě jsou neaktivní, k tomu aby se rozmnožili, je za potřebí hostitelská buňka. Virus se sice pomnožuje, ale sám se množit nedokáže, je tedy pomnožován. Nemají vlastní proteosyntetický aparát. Při tomto využívání hostitelské buňky většinou způsobí její smrt. Proto jsou viry označovány jako vnitrobuněční parazité (13).

Stavba viru je velmi jednoduchá. Každý vir obsahuje nukleovou kyselinu, fungující jako genom. Genom viru nese dva druhy genů. Geny determinující strukturní bílkoviny, ty které tvoří část virové partikule, a nestrukturní bílkoviny, enzymy účastnící se stavby virionu. Před okolními vlivy je genom chráněn bílkovinou kapsidou. Některé viry mají ještě membránový obal složený z lipidové dvojvrstvy. Na povrchu může být jeden nebo více výběžků. Důležité jsou povrchové glykoproteiny viru, díky kterým se virová částice může navázat na specifické receptory hostitelských buněk (13).

Průběh virové infekce je pro každý virus specifický. Každý virus má svůj vlastní infekční cyklus, během kterého dochází k pomnožení uvnitř určitých buněk a následně se pak uvolní do okolí. Jde však o komplikovaný proces, neboť každý virus má svá specifika, především co se týká vnímavých buněk a průniku do nich, replikace a realizace genetické informace a uvolňování z buňky. Průběh infekce lze ale shrnout do několika základních fází:

Průnik do buňky: každý vir je závislý na specifických receptorech hostitelské buňky, ty zprostředkují kontakt viru s cílovou buňkou. Viry jsou na základě tohoto tvrzení schopny infikovat pouze buňky s příslušným receptorem, což vysvětluje,

proč určitá virová onemocnění poškozují jen určité a pokaždé stejné tkáně. Průnik viru do buňky probíhá nejčastěji endocytózou (vchlípením), dále pak průnikem cytoplazmatickou membránou nebo fúzí.

Zpřístupnění genomu: po tom, co virus pronikne do hostitelské buňky, se musí zbavit všech obalů kolem své genetické informace. Díky tomu, je umožněna transkripce virových genů.

Replikace: nejdříve dochází k transkripci genů časných virových proteinů. Časné virové proteiny modifikují metabolismus hostitelské buňky tak, aby usnadnil replikaci viru, a zároveň umožňují transkripci genů pozdních virových proteinů. Tyto pozdní proteiny jsou převážně strukturní proteiny kapsidy a virových receptorů, případně i virové enzymy, které budou spolu s nukleovou kyselinou zabudovány do kapsidy (13).

Únik virových částic z buňky: po dokončení syntézy virových bílkovin a virové nukleové kyseliny se jednotlivé složky skládají do nukleokapsidy. Tvar nukleokapsidy je určován sledem aminokyselin. Po zkompletování virových částic dochází k jejich uvolňování z buňky do okolí, což často vede k lýze buňky. Před opuštěním buňky se viry ještě obalí buněčnou membránou.

Důležité je si uvědomit, že ne vždy vede infekce buňky k okamžité replikaci virových částic a lýze buňky (13). Pokud není buňka pro replikaci viru zcela vhodná, dokážou se některé viry stát součástí buněčného genomu, případně perzistovat v buňce.

2.1. Klasifikace virů

Viry klasifikujeme nejčastěji podle typu virového genomu, nebo typu hostitele. Podle virového genomu se viry se člení na skupinu DNA virů a RNA virů, každá z nich na skupinu s dvojitěřetězcovou a jednořetězcovou nukleovou kyselinou a na skupinu RNA virů s + řetězcem a – řetězcem. Dalšími kritérii jsou tvar, velikost, přítomnost obalu, symetrie kapsidy, počet kapsomer a místo replikace.

V praxi se nejčastěji používá Baltimoreova klasifikace, která dělí viry do šesti tříd:

Třída I – viry s dvouvláknovou DNA (mRNA je tvořena asymetrickou transkripcí)

Třída II – viry s jednovláknovou DNA a stejnou polaritou jako výsledná mRNA

Třída III – viry s dvouvláknovou RNA (mRNA je tvořena asymetrickou transkripcí)

Třída IV – viry s jednovláknovou RNA (tvořená mRNA je identická s genomem)

Třída V – viry s jednovláknovou RNA (tvořená mRNA je komplementární s genomem)

Třída VI – retroviry a viry s jednovláknovou RNA, v jejichž rozmnožovacím cyklu je i stadium DNA

Podle typu hostitele rozlišujeme tyto skupiny virů:

Bakteriofágy – viry bakterií

Cyanofágy – napadají sinice

Fytoviry – rostlinné viry

Mykoviry – viry hub

Zooviry – viry živočichů

3. Charakteristika herpetických virů

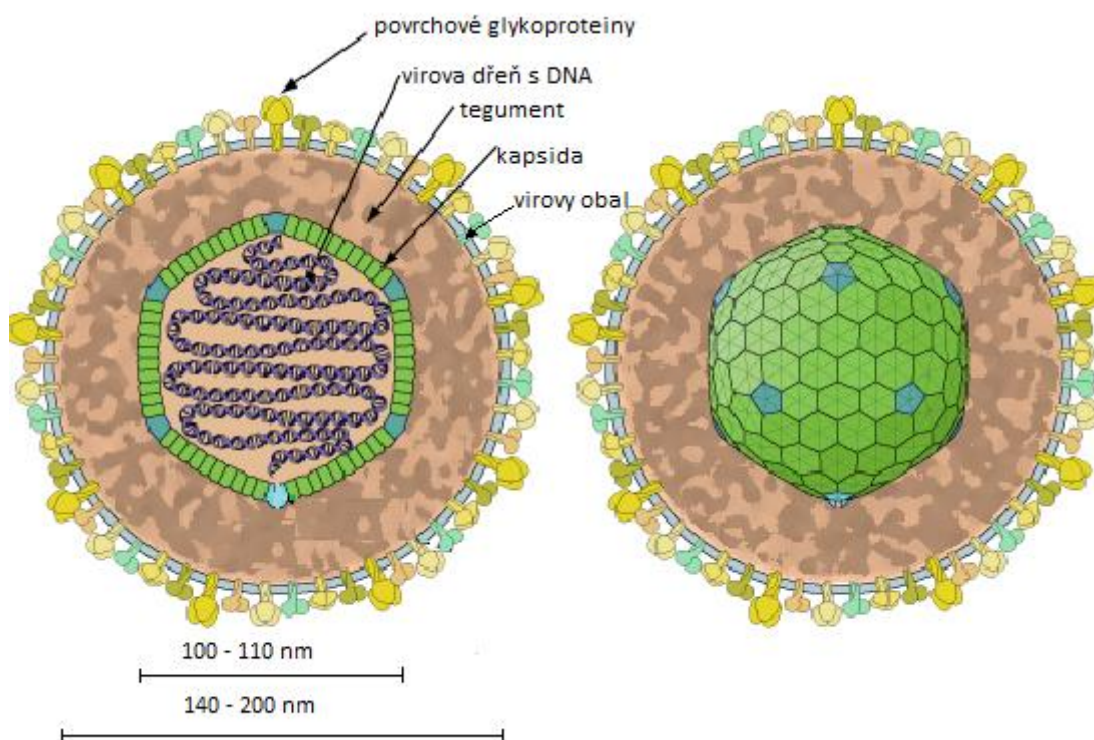
Herpetické viry jsou v přírodě a po celém světě velmi rozšířené. Dodnes se podařilo izolovat více jak 90 různých herpetických virů. Morfologicky podobné viry bylo možné dokonce pozorovat i u bezobratlých živočichů a některých hub. Společným znakem je architektura virové částice viz (obr. 1). Kompletní viriony všech herpetických virů mají čtyři strukturální složky (5, s. 13).

a) virová dřeň, která je tvořena bílkoviny a virovou deoxyribonukleovou kyselinou, tedy DNA; virová DNA je lineární dvouřetězcová a molekulová hmotnost DNA je $80-150 \times 10^6$

b) kapsida o průměru kolem 100 nm má ikosaedrální (dvacetistěn) strukturu; sestává se ze 162 dutých pětihranných a šestihranných kapsomer

c) hmotu bílkovinné povahy, která obklopuje kapsidu a je označována jako tegument

d) vnější lipidový obal, který je odvozen z buněčných membránových struktur hostitelské buňky, má na povrchu hroty tvořené virovými glykoproteiny. Protilátky k těmto povrchovým glykoproteinům mají neutralizační účinek. Kompletní virion obsahuje přes 20 různých bílkovin (5, s. 15). Celá partikule má průměr kolem 200 nm.



Obr. 1: Schéma virionu herpetického viru (převzato z: (15))

Jednotlivé virové druhy se výrazně liší svými vlastnostmi i povahou spojení se svými přirozenými hostiteli, ale i v biologii herpetických virů je možné najít společné znaky. Mezi tyto znaky patří množení virů. Do buňky hostitele virion proniká po vazbě na buněčné receptory buď endocytózou, anebo splynutím virového obalu s povrchovou membránou buňky. Po průniku viru do hostitelské buňky, se virus zbavuje všech svých obalů. Komplex virové DNA s bílkovinnými složkami proniká do buněčného jádra. V jádře se uskuteční přepis genetické informace, zmnožení virové DNA a dále pak již v cytoplazmě dochází ke konstituci

nezralých virových částic. Při těchto pochodech se uplatňují různé virové produkty, které nejsou součástí virové částice, a proto se označují jako virové nestrukturální bílkovin (5, s. 15). Jejich počet se pohybuje okolo 30. K maturaci dojde nejčastěji průnikem jadernou membránou. Při průniku na sebe nukleokapsida navléká vnitřní část buněčné membrány a tím je určen zevní virový obal. Může být získán i vpučením do cisteren cytoplazmatických vakuol či endoplazmatického retikula. Do buněčných membrán se už před tím uložily virově specifické glykoproteiny. Opouzdření nejspíš zprostředkují neglykosylované bílkoviny obklopující nukleokapsidu. Kompletní viriony pak putují k buněčnému povrchu cestou endoplazmatického retikula (5, s. 16). Pomnožení viru způsobí smrt buňky. Zániku buňky předchází vznik jaderných inkluzí.

Způsoby přenosu herpetických virů jsou různé, nejčastější bývá přenos zprostředkovan kontaktem mezi vlhkými slizničními povrchy. Dále se pak virus může šířit krevní transfúzí, mateřským mlékem, slinami či kapénkovou infekcí. Z pohledu vir – makroorganismus je jim společná také afinita k tkáním ektodermového původu a schopnost přebývat v organismu v latentním stavu (5, s. 16). Latentní onemocnění je takové, které už nastalo, virus buňku infikoval, ale zatím se neprojevuje klinickými příznaky. V buňce je přítomen genom viru, který je buď integrován do chromozomu buňky, nebo je volně v cytoplazmě, což je případ latentní infekce viru Epsteinova a Barrova. Když dojde k aktivaci buď fyzikálními vlivy působícími na chromozom, či infekcí nebo hormonálně přechází infekce do produktivní fáze. Typ buněk, ve kterých virus přebývá, se liší podle typu viru a podle hostitele. Někdy, za určitých podmínek, může dojít k reaktivaci latentní infekce, která probíhá buď asymptomaticky, nebo symptomaticky.

3.1. Klasifikace herpetických virů

Zatímco základem názvosloví herpetických virů je druhový původ virů, v klasifikaci se klade důraz na jejich biologické vlastnosti. Podle nich byly rozděleny na α , β a γ (tab. 1). Alphaherpesvirinae mohou často infikovat kromě přirozeného hostitele též jiné živočišné druhy. Dále jsou pro ně typické krátkost

reprodukčního cyklu, rychlost, s níž vyvolávají cytopatické změny v buněčných kulturách, a také to, že nejčastějším místem latence jsou ganglia (5, s. 17). *Betaherpesvirinae* jsou charakteristické pro velmi úzký okruh vnímavých živočišných druhů, pro lepší množení *in vitro* na fibroblastech než na epiteloidních buňkách a pomalost reprodukce a vývoje cytopatických změn v buňkách. Infikují latentně nejčastěji některé žlázy, lymforetikulární buňky a ledviny. *Gammaherpesvirinae* se vyznačují výraznou druhovou specifikou, afinitou k lymfoidním buňkám, které jsou také místem latentní infekce. Je obtížné je kultivovat *in vitro*. Přestože je v současnosti tato klasifikace nejrozšířenější, není bez problémů. Přibývá virů, které zcela nevyhovují danému schématu. Díky pokrokům molekulární biologie sílí snaha nahradit tento systém systémem, který bude vycházet ze struktury virových genomů (5, s. 17).

Tab. 1: Klasifikace herpes virů (Štorkánová, 2011)

Podskupina	Virus
Alphaherpesvirinea	herpes simplex virus typ 1 (HSV-1) herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) varicella-zoster virus (VZV)
Betaherpesvirinea	Cytomegalovirus (CMV) Lidský herpetický virus typ 6 (HHV-6) Lidský herpetický virus typ 7 (HHV-7)
Gammaherpesvirinea	Virus Epsteina a Barrové (EBV) Lidský herpetický virus typ 8 (HHV-8)

4. Virus Epsteina a Barrové (EBV)

4.1. Historie objevu EBV

Koncem 50. let 20. století popsal D. Burkitt jako novou klinickou jednotku zhoubný lymfom, který se vyskytuje u dětí v rovníkové Africe (5, s. 18). Toto onemocnění je doposud známo jako Burkittův lymfom (BL). Analýzou epidemiologie nemoci Burkitt zjistil, že jde o infekční onemocnění pravděpodobně virové povahy, a že přenašeči by mohli být komáři. Mezi těmi, kteří se pokoušeli předpokládaný virus objevit, byli nejúspěšnější Epstein a jeho spolupracovníci. Pomocí elektronové mikroskopie zjistili v malé části buněk několika lymfoblastoidních linií získaných z biopsií Burkittova lymfomu částice s morfologií herpetických virů (5, s. 18). Nový virus se od dosud známých herpetických virů lišil antigenně a také tím, že se nemnožil na žádné ze širokého spektra jednovrstevných kultur (umělé půdy), které se používají ke kultivaci nejrůznějších virů. Virus byl označen jako virus Epstein a Barrové (EBV) a toto označení se vžilo a používá se doposud.

Vývoj dalšího pozorování EBV můžeme rozdělit do několika období.

První z nich je charakterizováno zavedením techniky nepřímé imunoflorescence (IF) k prokázání protilátek k EBV a jejím rychlým využitím v sérologických a séroepidemiologických studiích. Ty ukázaly obrovské rozšíření viru po celém světě a pomohly odhalit etiologický vztah EBV k infekční mononukleóze (IM). Téměř současně bylo prokázáno, že protilátky k EBV se objevují častěji u pacientů s Burkittovým lymfomem a nasofaryngeálním karcinomem (NPC) než u pacientů s jinými typy nádorů či zdravých osob. Tyto objevy naznačily, že virus Epsteina a Barrové má něco společného s těmito chorobami a vyvolaly velký zájem o studium viru (5, s. 18).

Druhým obdobím je etapa, kdy se získaly základní údaje o biologii viru. Zavedení nepřímé IF, které bylo provázané poznáním, že buňky, které jsou v testu pozitivní, obsahují EBV, umožnilo nejen průkaz protilátek k viru, ale také rychlou a

– ve srovnání s elektronovou mikroskopií – snadnou detekci viru v různých buněčných liniích. Díky tomu se vytvořil předpoklad pro pozorování interakce EBV s buňkou. Jeden z nejdůležitějších poznatků bylo zjištění, že EBV je schopen transformovat *in vitro* lidské lymfocyty. Buněčné linie získané z takových kultur byly podobné těm, které byly před tím izolovány z nádorových biopsií. Také se ukázalo, že všechny buňky zkoumaných linií obsahují genom EBV, bez ohledu na to, zda tvoří virové částice. První důkazy byly nepřímé. Za prvé, buněčné klony získané z linií, které spontánně tvořily virus, a které se proto označují jako produkční, opět obsahovaly virus, a to přibližně ve stejném množství jako linie mateřské. Za druhé, i v neprodukčních liniích bylo možné prokázat tzv. solubilní antigen EBV. Přímý důkaz o přítomnosti virové DNA posléze poskytla molekulární hybridizace. Souběžně se rychle rozšířilo spektrum známých antigenů EBV. K původně rozpoznávanému antigenu virové kapsidy (VCA) přibýly antigeny membránový (MA), solubilní (SA), nukleární (EBNA) a dále povrchový antigen označený jako LYDMA (antigen zjišťovaný pomocí cytotoxických lymfocytů). Časný antigen (EA) a LYDMA nejsou součástí virionu. Solubilní antigen (SA) je pravděpodobně totožný s EBNA. S výjimkou LYDMA jsou všechny uvedené antigeny vícesložkové (5, s. 19).

Třetí období je charakterizováno snahou vysvětlit patogenetické mechanismy, které vedou k infekční mononukleóze (IM), Burkittovu lymfomu (BL) a nasofaryngeálním karcinomem (NPC). V průběhu těchto studií byly sneseny další důkazy o etiologickém vztahu viru EBV k IM. Podstatně se také posílily důkazy o vztahu viru Epstein a Barrové k BL a NPC (5, s. 19). Prokázalo se, že virová DNA je shodná s DNA EBV v biopsiích těchto nádorů. Kromě toho se podařilo vyvolat zhoubné lymfomy na jihoamerických opičkách marmosetech, a to jak viry izolovanými od případu pacienta s Burkittovým lymfomem, tak i od pacienta s infekční mononukleózou. K BL a NPC postupně přibýly další zhoubné nádory, které jsou spojovány s EBV. Jsou to lymfomy, které se vyskytují ve zvýšené míře u osob s vrozenou či získanou imunodeficiencí. Od počátku 70. let se při zkoumání interakce EBV s buňkou makroorganismu uplatňuje metodologie molekulární biologie. Díky průkazu virové DNA, bylo umožněno poznat strukturu a organizaci virového genomu. V poslední době se molekulárně biologický výzkum

věnuje hlavně poznání virových produktů, které způsobují transformaci buňky a replikaci viru, a odhalení mechanismů, kterými operují.

4.2. Obecná charakteristika viru Epstein a Barrové

Virus Epstein a Barrové je kosmopolitně rozšířen. Infekce EBV vede k celoživotnímu nosičství tzv. latentní infekce organismu. Asi 90% světové populace se s EBV setká v prvních 5 letech života, přičemž většinou se infekce klinicky neprojeví. Rychlost promoření populací závisí na socioekonomických a klimatických podmínkách, životních zvycích a těsnosti kontaktu mezi osobami. Studie ze 70. let zjistily, že v rozvojových zemích a v ekonomicky slabších populačních skupinách vzniká primoinfekce v nižším věku než v bohatších státech, kde k nákaze dochází až v dorostovém věku. Hlavním zdrojem infekce jsou sliny obsahující virus. K infekci ale může dojít i krevní transfúzí či transplantací orgánu, v dětských kolektivech se uvádí i přenos slinami, které se mohou dostat na hračky, konzumaci společného jídla, různými předměty např. používání stejných příborů. EB virus je schopen v organismu perzistovat a následkem imunosuprese dochází k reaktivaci viru. Je schopen vyvolat jak lytickou infekci v jednom typu buněk (buňky nosohltanu), tak i latentní infekci, v lymfocytech B. EBV se vyskytuje ve dvou nepatrně odlišných typech – typu 1 (typ A) a 2 (typ B) oba kolují v populaci, mají variabilní sekvence DNA v latentních genech. Typ není vázán na specifickou nemoc, ale typ 1 se častěji vyskytuje na západě, kdežto typy 1 a 2 mají stejnou převahu v Africe a na ostrově Papua Nová Guinea (10). Také se liší v genech pro nukleární proteiny (EBNA). Variabilních sekvencí DNA se využívá při sledování příbuznosti v souvislosti izolovaných kmenů EBV mezi rodinnými příslušníky, nebo mezi dárce a příjemcem transplantátu. EBV vyvolává onemocnění při primoinfekci, kdy intenzivní imunopatologická reakce se asi u 50% infikovaných projeví jako IM, je ale spojován i s řadou jiných nemocí viz (tab. 2). Předpokládá se, že EBV ovlivňuje etiologickou účast při vzniku dvou typů maligních nádorů. Důkazy jsou tak silné, že se EBV považuje za první poznaný lidský nádorový virus.

Tab. 2: Nemoci související s infekcí EBV (převzato z: (10))

Onemocnění	Ohrožená populační skupina	Vztah s EBV
Lymfocytového původu Infekční mononukleóza (IM)	Mladiství a mladí dospělci na Západě Osoby s vyšší životní úrovní	Převážně, ale IM-podobný syndrom může vyvolat také CMV a HIV
X-spojený lymfoproliferativní syndrom (XLPS)	Synové matek-nosiček XLPS mutace	Převážně, jen pár lymfomů bez vazby na EBV vzniká u dětí s touto mutací
B lymfoproliferativní nemoc (BLPD)	Po transplantaci. Při infekci HIV: - primární lymfom CNS, nebo - periferní lymfom	u 90 % méně než 100 % u 50 %
Burkittův lymfom (BL)	Děti v Africe = endemický BL Při infekci HIV = sporadický BL	97-100 % asi 25 %
Hodgkinova nemoc	Děti v rozvojových státech Mladí dospělí - z bohatších vrstev - s IM v anamnéze	přes 65 % různobuněčný typ 80 % v dětství 80 %
Lymfom T/NK buněk	Aktivní chronická infekce EBV Infekce HIV	10-100 % v závislosti na typu buněk
Primární „effusion lymphoma“ Z buněk epitelu	Infekce HIV	70-80 %. 100 % má DNA HHV8
Vlasatá leukoplakie úst Karcinom nosohltanu	Infekce HIV a jiné imunodeficity Obyvatelé j. Číny a Eskymáci- vysoká incidence mezi Májí, Dajaky a Indonézany -střední incidence u Filipinců a Vietnamců	100 % 100 % bez keratinizace
Karcinom žaludku	neurčena	30-100 % s keratizací
Jiné Leiomyosarkom	Infekce HIV a imunodeficit Hlavně u dětí	100 % nediferencovaný Ca podobný Ca nosohltanu 5-15 % adenokarcinom neznámá

Další nádory s možnou souvislostí s EBV

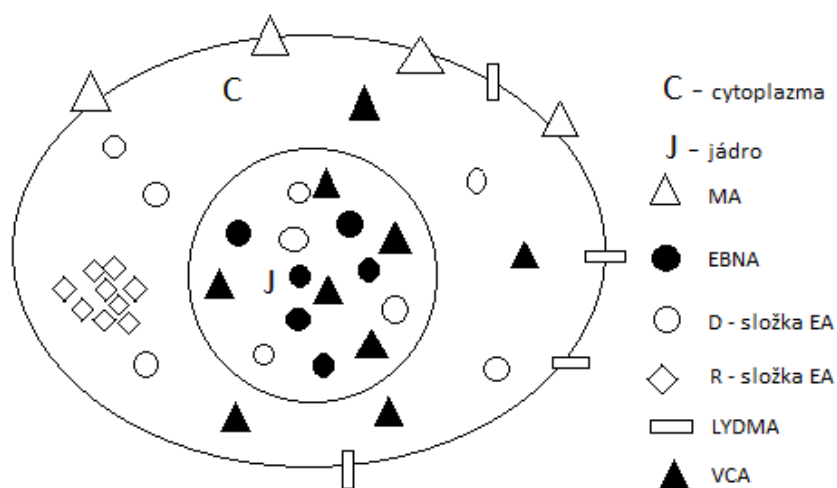
Nádory slinných žláz, Karcinom prsu, Hepatocelulární karcinom, Thymom

4.3. Antigeny viru Epsteinova a Barrova

Hned na úvod této kapitoly je nezbytné vysvětlit význam lymfoblastoidních buněčných linií (LL), které úzce souvisejí s objevem jednotlivých antigenů. Jedná se o kultury buněk bílé krevní řady (B- lymfocyty, T-lymfocyty, histiocyty), které je možné pěstovat *in vitro*. Jsou jediným buněčným substrátem, který lze infikovat

EBV a pasážovat je donekonečna. Jsou jedinými, které mohou poskytnout dostatečné množství EBV a tím umožnit pozorování tvorby protilátek a jiné vlastnosti viru. První LL se podařilo izolovat z kostní dřeně leukemických pacientů, ještě před objevem EBV. Právě virus Epstein a Barrové je odpovědný za vznik těchto LL. Lymfoblastoidní buněčné line obsahující genetický materiál EBV, se dělí na produkční a neprodukční linie. Jako neprodukční linie se označují ty, ve kterých je virus ve všech buňkách latentní, kdežto v produkčních liniích dochází v části buněk ke spontánní produkci viru. Každá z těchto linií se liší přítomností různých antigenů.

Antigeny jsou virově specifické produkty. Bývají to molekuly povrchových struktur virů. EB virové antigeny se využívají k průkazu protilátek proti EBV, jde o směsi různých virových bílkovin. Lokalizace virově specifických antigenů v hostitelské buňce je znázorněna na obr. 2.



Obr. 2: Antigeny v hostitelské buňce (převzato z: (5))

Antigen virové kapsidy (VCA)

VCA je prvním objeveným antigenem EBV. Zjišťuje se za pomoci nepřímé fluorescence v buňkách produkčních linií. Tento test se stal výchozím bodem séroepidemiologického studia EBV a zároveň pro poznání úlohy viru v lidské patologii (5, s. 38). VCA je komplex několika peptidů. Hlavními složkami jsou

proteiny o molekulové hmotnosti 160 000, 78 000, 44 – 47 000 a 28 000. Složky VCA se neúčastní transformace buňky. Jejich syntéza je předpoklad pro vznik viru a je neslučitelná a přežitím buňky. Z hlediska imunologické a epidemiologické práce s EBV je důležité to, že každý, kdo prodělal infekci EBV, má protilátky k VCA.

Časný antigen (EA)

Časný antigen označujeme EA. Byl objeven Henleovými díky testu nepřímé imunoflorescence v buňkách neprodukčních linií. S takto infikovanými buňkami reagovala séra zdravých osob jen málo, ale séra pacientů s IM, BL či NPC velice často obsahovala protilátky k EA. Právě kvůli tomu, že se antigen objevil záhy po infekci, byl nazván časným. EA je také komplexem několika peptidů, což se zjistilo na základě sérologického vyšetřování pacientů, kteří trpěli různými chorobami spojovanými s EBV. EA je tvořen antigenem D a složkou R. Protilátky k antigenu D se zjišťují v akutní fázi IM a u pacientů s NPC (hlavně tam, kde došlo k rozsáhlému poškození uzlin), zatímco pacienti s BL mají protilátky ke složce R. Praktický význam má rozdílná odolnost k metanolu (5, s. 40). Antigen D je vůči němu rezistentní, kdežto R se jeho působením ztrácí. Tento fakt dovoluje poměrně snadné rozlišení protilátek při vyšetřeních. Molekulová hmotnost peptidů odpovídající složce R je 152 000, 134 000, 103 000 a 79 000, zatímco antigen D je tvořen peptidy o molekulové hmotnosti 152 000, 134 000, 55 000 a 51 000. V komplexu EA se nacházejí enzymy potřebné pro produkci jednotlivých částí virionu a peptidy, které mají regulační funkci. EA má zásadní význam pro replikaci viru (5, s. 41).

Membránový antigen (MA)

Membránový antigen je označen jako MA. Poprvé byl MA zjištěn pomocí imunoflorescenčního testu v biopsiích z BL a v produkčních liniích (5, s. 41). Počet buněk obsahujících MA koreluje s počtem buněk majících VCA, někdy je převyšuje. Antigeny, jak už název napovídá, se objevují na membráně hostitelské buňky a pomocí barvicí techniky se zjistilo, že stejné antigeny se našly na zevním obalu viru. Protilátky k MA se objevují záhy po infekci. Někdy se stává obtížné rozlišit v testu protilátky k MA od protilátek k izoantigenům, které jsou občas

přítomny v sérech. Ani MA není jednosložkový antigen. Je tedy tvořen komplexem několika peptidů. Existují jisté důkazy pro to, že jsou dva odlišné povrchové antigeny. Jeden je označován jako časný a druhý jako pozdní. Časný MA se údajně tvoří nezávisle na tvorbě virové DNA. Některé pozdější studie to ale nepotvrzují, a z toho plyne, že tento antigen jako jednotka není dobře definován (5, s. 41). Imunochemické metody však dokazují, že MA je vícesložkový antigen. Odhalily nejméně tři různé glykoproteiny o molekulové hmotnosti 300 až 350 000, 140 000 a 75 000.

Povrchový antigen zjišťovaný účinkem cytotoxických lymfocytů

Na povrchu buněk všech lymfoblastoidních linií transformovaných EBV, a to bez ohledu na to, zda jde o produkční či neprodukční linie, se nachází specifický antigen, který reaguje s cytotoxickými lymfocyty, přítomnými přechodně v krvi pacientů s IM. Tento antigen, který doposud není blíže charakterizován, se označuje jako LYDMA (5, s. 42). Jde o jednosložkový antigen, o peptid se zvláštní strukturou, který je kódován koncovou částí virového genomu. Neví se, zda-li má nějaký význam při imortalizaci buněk.

Nukleární antigen (EBNA)

Označujeme ho jako EBNA. Jsou přítomné v latentně infikovaných buňkách. Byl objeven díky komplementfixačního testu (ACIF) v extraktech z LL linií. Od počátku bylo zřejmé, že je antigeně odlišný od VCA. Snaha lokalizovat EBNA pomocí imunoflorescenčním testem selhávaly. Po zavedení ACIF se konečně podařilo najít antigen, a to v jádrech transformovaných buněk (5, s. 42). EBNA byl objeven u osob s BL, NPC a později i v některých nádorech, lymfomech imunodeficitních osob a také u pacientů s IM. EBNA je schopen vázat se na DNA a velmi dobře se váže na izolovaná jádra, což umožňuje snadnou detekci jeho přítomnosti ve vyšetřovaném materiálu. Na rozdíl od VCA se EBNA tvoří jen v růstově aktivních buňkách (5, s. 43). Snáší i zahřátí na 80 °C. V klidových, nemnožících se buňkách rychle mizí. Molekulová hmotnost čistého EBNA činí 68 – 85 000. V přirozené podobě má EBNA molekulovou hmotnost 170 – 230 000. Je vícesložkový; je tvořen dvěma podjednotkami EBNA a dvěma proteiny. EBNA má schopnost buňky transformovat a v tomto stavu je pak i udržovat. Vypadá to, že

jsou dvě různé odpovědi buňky na infekci EBV. První možnost je, že se vytvoří EBNA, nedojde k pomnožení viru a vzniknou tak podmínky pro imortalizaci buňky. Druhá možnost je, že se EBNA nevytvoří, proběhne tak celý růstový cyklus viru a buňka umírá. Faktory, které o tom rozhodují, nejsou známy. EBNA obsahuje dvě komponenty EBNA 1 a EBNA 2, které jsou kódovány různými úseky virového genomu. EBNA 1 odpovídá svými vlastnostmi (molekulové hmotnosti, vazebností na DNA) původnímu EBNA. EBNA 2 je nejspíš hledaným transformačním proteinem. Protilátky k EBNA jsou přítomny jen u osob, které byly v minulosti infikovány EBV (5, s. 44). Tyto protilátky, které byly jednou vytvořeny, se v organismu nacházejí po celý život. Protilátky k EBNA vznikají až za několik týdnů či měsíců po infekci (5, s. 44). Přehled hlavních antigenů EBV je v tab. 3.

Tab. 3: Přehled hlavních antigenů virů EB (převzato z: (5))

Označení	Metoda detekce	Přítomnost v LL	Lokalizace v buňce	Uplatňuje se při	
				replikaci viru	transformaci buňky
VCA	IF	P	J + C	ano	ne
EA - D	IF	P	J + C	ano	ne
EA - R	IF	P	C	ano	ne
MA	IF	P	M	ano	ne
LYDMA	CT, IL	P, NP	M	?	?
EBNA - 1	ACIF, CF	P, NP	J	ne (?)	ano (?)
EBNA - 2	ACIF	P, NP	J	ne (?)	ano

IF = imunoflorescence, CT = cytotoxický test, IL = inhibice uvolnění lymfokynů, P = produkční LL, NP = neprodukční LL, J = jádro, C = cytoplazma, M = cytoplazmatická membrána, ACIF = imunoflorescenční komplementfixační test, CF = komplementfixační test

4.4. Diagnostika infekce viru Epsteinova a Barrova - imunologické a sérologické testy

V diagnostice nemocí způsobených EBV, existuje široká škála imunologických a sérologických testů. Některé se používají více jiné méně. Obvykle jsou testy limitovány ekonomickými možnostmi a je tedy nutné zvolit optimální sestavu testů. Ta by měla umožnit co nejúplnější diagnostiku EBV infekcí co nejmenším počtem metod (8).

U nás se již desítky let používá k diagnostice nejčastěji Paulova – Bunnellova reakce (PBR), která prokazuje virově nespecifické tzv. heterofilní protilátky. Dále je u nás považována za zlatý standard metoda nepřímé imunofluorescence (NIF), ale v běžné praxi se stále používají enzymoimunoanalýzy (ELISA), které jsou vysoce citlivé a snáze proveditelné. Další u nás používanou metodou je PCR (řetězová polymerázová reakce), ale ne všechny laboratoře toto vyšetření provádějí. Diagnostiku lze provést také z typického klinického obrazu, nálezů v krevním obraze, kultivací viru z výplachu nosohltanu nebo z lymfocytů.

4.4.1. Imunotesty

Imunoflorescenční test

Nepřímý IFT umožnil objevení většinu antigenu EBV a dodnes je považován za zlatý standard. Používá se k detekci viru a jeho složky v infikovaných a transformovaných buněk. Detekují se jím protilátky k VCA, EA a MA. Při úpravě tohoto testu, označovaného jako ACIF se detekují i protilátky k EBNA.

Komplementfixační test

Označujeme ho KFT. Tento test jako první detekoval EBNA. Do zavedení ACIF byl jediný, který umožnil odkrýt tento antigen a spolu s ním i jiné sérové protilátky. Aby nedošlo ke kontaminaci jiných virových antigenů, využívá se jako zdroj k tomuto testu linie neprodukčních linií. V minulosti se využíval KTF i k rozpoznání protilátek k VCA. Tento test byl poměrně nákladný, proto se od něho upustilo. Stejných výsledků lze dosáhnout pomocí IFT, za použití produkčních linií.

Neutralizační test

Neutralizace viru je výslednou reakcí povrchových antigenů virionů se specifickými protilátkami (5, s. 47). Neutralizační test detekuje protilátky k MA. Zdrojem jsou produkční linie. Různé modifikace neutralizačního testu dávají obdobné výsledky. Téměř všechna séra, která reagují v ITF s VCA, obsahují

neutralizační protilátky (5, s. 47). V diagnostické a epidemiologické práci se NT užívá jen v omezené míře, protože je mnohem více složitější a náročnější na provedení, než IFT.

Test buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách

Označujeme ho ADCC. Zjišťuje také protilátky k antigenu MA. Úlohu zde hrají tzv. buňky NK (natural killer – přirozený zabíječ), jež jsou důležitou součástí nespecifické imunity. Reagují s Ig přichyceným na virové antigeny na buněčných površích a tím způsobují buněčnou smrt. K detekci protilátek k MA a ADCC citlivější než IFT. ADCC je zaměřen hlavně na pozdní antigen MA.

Test inhibice tvorby lymfokinů

Lymfokiny jsou látky proteinového charakteru, které patří do skupiny látek označované jako cytokiny. Cytokiny jsou definovány jako sekreční regulační látky, které kontrolují přežívání, růst, ale jejich hlavní funkcí je regulace imunitních dějů a zajištění homeostázy za normálních i patologických podmínek. Lymfokiny jsou produkovány především lymfocyty. Tento test detekuje protilátky k LYDMA. Až do nedávna byl jediným způsobem odkrytí LYDMA cytotoxický test s lymfocyty pacientů v akutní fázi IM. Teprve před krátkou dobou se zjistily protilátky k LYDMA pomocí testu inhibice tvorby lymfokinů. Extrakty z membrán neprodukčních linií indukují tvorbu lymfokinů v lymfocytech, protilátky mohou tuto schopnost neutralizovat (5, s. 48).

Migračně inhibiční test

Označuje se MIT, může se použít k detekci EBNA, EA, VCA i LYDMA. S EBNA reagují téměř všichni jedinci, kteří mají protilátky prokázané pomocí testu ACIF (5, s. 48).

Testy inhibice enzymů

Označuje se EIT. Lze ho použít k určení protilátek proti kterémukoli virovému enzymu, ale využívá se jen k detekci protilátek k virově specifické deoxyribonukleáze. Bylo dokázáno, že pacienti s NPC i pacienti, kteří trpí chorobami spojovanými s EBV, mají mnohem častěji protilátky

k deoxyribonukleáze než zdravé osoby. Není přitom žádný vztah mezi protilátkami k deoxyribonukleáze a protilátkami k jiným antigenům.

4.4.2. Sérologické testy

Paulova – Bunnellova reakce

Označuje se PBR. Je známa již několik desítek let. Tato reakce prokazuje virově nespecifické protilátky tzv. heterofilní protilátky (HP), které aglutinují nebo v přítomnosti komplementu lyzují erytrocyty jiných živočišných druhů. HP jsou poměrně spolehlivým znakem IM způsobené EBV (s výjimkou dětí do 5 let). V průběhu prvního týdne onemocnění se objevují u 70 % a do 3 týdnů u 90 % nemocných, a ztrácejí se zhruba po měsíci trvání choroby. Jejich přítomnost není vázána jen na IM. Objevují se také u pacientů s hematologickými malignitami, záněty jater, primární herpetickou tonsilitidou a u nemocných s Kawasakiho syndromem (8).

Enzymoimunoanalýza

Označuje se ELISA. Jsou to testy, jejichž výhodou je vysoká citlivost, snažší provedení a objektivita při hodnocení. V rutinní praxi se používá častěji než IFT.

Radioimunoprecipitační test

Označuje se RIPA. Je to test založený na elektroforetickém rozdělení virových bílkovin. Rozdělené bílkoviny se po té lokalizují podle radioaktivity. Tyto testy potvrdily a rozšířily první údaje o celistvosti jednotlivých antigenů EBV a umožnily získat přesné informace a hmotnosti jednotlivých komponent. Nejsou vhodné pro diagnostickou práci, ale jsou důležité pro zkoumání vzájemných vztahů mezi virem a buňkou a mezi virem a makroorganismem.

4.5. Asymptomatická infekce

Drtivá většina infekcí tímto virem probíhá inaparentně, nemoc se klinicky neprojeví. Místem vstupu do organismu jsou epitelální buňky horních cest dýchacích, kde se virus replikuje a infikuje cirkulující B lymfocyty (8). Infikované B lymfocyty, paměťové i naivní, jsou přítomny hlavně v lymfatické tkáni tonzil. Celkový počet infikovaných B lymfocytů periferní krve zůstává u daného jedince konstantní po mnoho let; podle jedné studie se pohybuje mezi $1 - 50 \times 10^6$. Latentní infekce vede k dlouhodobé perzistenci virového genomu v infikované buňce (8). Virovou infekci, ať už se jedná o průběh latentní či lytický, provází tvorba protilátek. Protilátky k VCA se tvoří hned po infekci. V podstatě ve stejné době můžeme najít i protilátky k MA. Část zdravých osob vytváří i protilátky k EA, ale ty přetrvávají jen krátce. Studie prokázaly, že protilátky k EBNA se tvoří až o několik měsíců později než protilátky k VCA a také, že se vyskytují v latentně infikovaných buňkách. Vzácné jsou heterofilní protilátky, které po objevení velice rychle mizí. Organismus, který byl jednou virem infikován, se stává celoživotním nosičem. Mezi nepřímé důkazy patří pozoruhodná stabilita množství protilátek k VCA a EBNA, což se obvykle považuje za projev rovnováhy mezi trvalou produkcí viru a imunitními reakcemi organismu (5, s. 51). Při přechodném oslabení imunity organismu může dojít i u zdravých osob k reaktivaci infekce. Ta obvykle bývá asymptomatická a je spojena s dočasným vylučováním viru slinami. Osoby s těžkým imunodeficitem jsou však v tomto případě opět ohroženy rozvojem např. infekční mononukleózy. Donedávna se široce přijímal názor, že buňky B, které jsou transformovány virem, zůstávají v organismu celoživotně, a že jejich množení a tvorba viru je kontrolována imunitními mechanismy. Podle nových studií EBV nemůže přetrvávat v organismu v transformovaných buňkách B, neboť je rychle likvidují specificky cytotoxické buňky. Proto existuje v organismu jiné místo, oblast orofaryngu, kde probíhá trvalé nevelké množení EBV, a kde také dochází k víceméně plynule k infikování lymfoidních buněk. Ty jsou pak zničeny cytotoxickými buňkami, jakmile se na jejich povrchu objeví LYDMA. Podle této hypotézy je tedy přítomnost infikovaných buněk B v periferní krvi vlastně jevem sekundárním ale trvale obnovovaným (5, s. 51).

V tabulce číslo 4. je uvedena přítomnost protilátek v různých stádiích infekce.

Tab. 4: Přítomnost protilátek v různých stádiích infekce (převzato z: (14))

Tab. - Specifické protilátky proti EBV							
Stadium onemocnění	VCA		EA(D)		EBNA		další
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	
časná primoinfekce	+	-	+	-	-	-	
pozdní primoinfekce	+	+	+	(+)	+	-	
postakutní stav	-	+	-	(+)	(+) -	+	
reaktivace	-	+	+	-	-	+	
perzistující infekce (chronická) infekce	-	+	-	+	-	+	IgA +
reaktivace perzistující infekce	+ -	+	+	+	+ -	+	
anamnestické protilátky	-	+	-	-	-	+	
séronegativita-bez kontaktu s infekcí	-	-	-	-	-	-	

4.6. Symptomatická infekce

Dosud není zcela jasné, proč u většiny infikovaných osob, dochází k bezpříznakovému průběhu nemoci. Existuje ale několik faktorů, které jsou odpovědné právě za lytický průběh nemoci. Nejdůležitější je faktor věku. Symptomatická infekce u dětí mladších jednoho roku, je velice vzácná. Onemocnění postihuje především mladistvé, záleží na zralosti jejich imunologického aparátu. Lytická infekce probíhá v diferencovaných epiteliálních buňkách slinných žláz, epitelu nasofaryngu, bronchů a cervixu. U části infikovaných se po prvním kontaktu s EBV rozvine lymfoproliferativní onemocnění – infekční mononukleóza (IM), která bývá doprovázena různě intenzivními klinickými symptomy (8). IM bývá z 85 % způsobena právě EB virem a asi 15 % cytomegalovirem či jinými herpetickými viry. Virus, který pronikne do organismu, napadá lymfocyty B, množí se poměrně pomalu, což má za následek dlouhou inkubační dobu a plíživý začátek nemoci. Infikované B lymfocyty se brzy po infekci objevují v krevním řečišti, v uzlinách a ve slezině. Transformované B buňky se mohou v periferní krvi množit. Jejich proliferace vyvolává vznik mnoha protilátek. První linií obrany proti infekci EBV představuje interferon uvolňovaný

z infikovaných buněk. Je přítomen v inkubační době, v akutní fázi nemoci se ho nedaří prokázat. Interferon má schopnost ovlivnit průběh a následky infekce v několika úrovních. Působí protivirově a cytotoxicky a také tím, že aktivuje buňky označované jako přirození zabíječi (buňky NK), jež jsou důležitou složkou nespecifické imunity. Druhým pravděpodobně nejúčinnějším obranným systémem proti infekci EBV je explozivní mobilizace buněk T (5, s. 56). Organismus velice rychle, již po dvou týdnech nemoci, reaguje tvorbou T lymfocytů. Tyto buňky označujeme jako atypické lymfocyty. Nacházejí se v periferní krvi. Jejich cytotoxické formy v periferní krvi účinně reagují s buňkami pozitivními na EBNA a LYDMA. Poté přejímá hlavní část ostrahy buněčná imunita závislá na protilátkách a paměťových buňkách T. Všechny tyto mechanismy mají za úkol držet proliferaci B buněk zkrátka. Pro benigní průběh nemoci je tedy důležitý předpoklad pro plně vyvinutý a fungující imunitní systém. Dojde-li k selhání imunitního systému, proliferace B buněk není kontrolována, což vede k malignímu průběhu nemoci. Průběh nemoci a čas uzdravení je závislý na rychlosti, s jakou se vytvoří rovnováha mezi transformovanými buňkami B a imunologickými mechanismy, které je likvidují. O vzniku jednotlivých protilátek bylo zmíněno v předchozí kapitole. Vývoj protilátek viz tab. 4.

5. Onemocnění způsobená virem Epstein a Barrové

5.1. Infekční mononukleóza

5.1.1. Historie objevu a výzkum nemoci

Je nesporné, že první pozorování učinil ruský lékař N. F. Filatova z r. 1885, který poukázal na většinu klinických znaků onemocnění. Tato priorita je uznávána

i v moderních monografiích (5, s. 81). Ve starší literatuře byl většinou zmiňován wiesbadenský lékař E. Pfeiffer, který popsal onemocnění pod názvem žláznatá horečka, v r. 1889. Již v 90. letech 20. století si také uzlinového syndromu povšimli i lékaři z jiných zemí např. Breinl a spol. v Austrálii, v r. 1887. V USA se obecně jako první pozorovatel uznává Park West, který v r. 1896 zaznamenal sérii žláznaté horečky ve východním Ohio. V Anglii to byl Dawson Williams v r. 1897. V ruské literatuře koncem 19. st. psali o této nemoci mnozí autoři např. Bočkovskij v r. 1900, Rauchfuss v r. 1890, Čigajev v r. 1900 atd. V Japonsku o podobném onemocnění byly zprávy už z 60. let 20. století. Pozorovatelé této nemoci byli např. Kumamoto, Miaski, Kooči a další. Až v r. 1941 Otawara zjistil, že tato různě pojmenovaná onemocnění (např. horečka tokušimská, Kagaminecu, Hjugenecu atd.) jsou v podstatě Filatovovou – Pfeifferovou žláznatou horečkou. Od počátku 20. století až do 20. let se na tuto nemoc trochu pozapomnělo. Ale už v r. 1907 si W. Turk povšiml hematologických změn v průběhu nemoci, domníval se, že jde o akutní lymfoblastickou leukémii (5, s. 82). Když se ale tato nepříznivá předpověď nepotvrdila, nemoc byla označena jako benigní leukémie. V publikaci, v r. 1920, byl poprvé užit název „infekční mononukleóza“. Použili jej Sprunt a Evans z Johns Hopkins University v Baltimore. V nové důkladné historické studii uvádí, že tento termín byl již použit v r. 1915 v Irsku Baetyrem a Rukrehhem. V této době se často domnívali, že jde o leukémii nebo i o další jiná onemocnění. Podle jistých zjištění, Tidy a Morlay v r. 1921 poukázali na identitu Filatovovy – Pfeifferovy žláznaté horečky a Turkovy „subleukemické lymfocytózy“ a Schultz a Baader v r. 1922 použili termín monocytární angína, který se prakticky udržel až do 40. – 50. let tohoto století. Atypické krevní elementy podrobněji popsali Evans a Sprunt, Downey a McKinlay r. 1923 (5, s. 82). Další období týkající se rozvoje znalostí o onemocnění je kolem r. 1932. V tomto roce jistý Nyfeld spojil onemocnění na dlouhou dobu s *Listeria monocytogenes*. Jeden z nejdůležitějších poznatků učinil Paul a Bunnell, když téhož roku zavedli známou sérologickou reakci, která se používá dodnes. Od r. 1945 a výše, tedy po období 2. sv. války, byly publikace o infekční mononukleóze u nás i ve světě vzácné. Až od 50. let jejich počet začal vzrůstat, a to především díky manželům Henleových z USA, kteří učinili objev v 60. letech. Dochází k rozmachu jak teoretických tak i laboratorních a klinických

spisů. Za připomenutí stojí i historický vývoj bádání o IM v tehdejším ČSSR. V r. 1937 se touto problematikou zabývali Váradi a Němeček v časopisu; Časopis lékařů českých. K tomuto tématu tehdy značně přispěl prof. MUDr. Teyschla v publikaci: Učebnice dětského lékařství z r. 1938. Další osobnosti zabývající se tímto onemocněním byli v r. 1941 Procházka a Vacek z tehdejší kliniky prof. Pelnáře a na Slovensku to byl Kollár v r. 1942. Jedná-li se o historii etiologie, můžeme také vyznačit určité etapy bádání. Jak již bylo zmíněno, onemocnění se dlouhá léta spojovalo s *Listerií monocytogenes*, poté se většina badatelů domnívala, že jde o neznámý typ viru. Někteří autoři zastávali názor, že i primární aromatické aminy a určitý druh alergie mohou vytvořit obraz žlázové horečky, představitelem této teorie byl např. Towers. Tato tzv. alergická koncepce byla také propagována např. Pelnerem a spol., Huntem a dalšími. Jiní se přiklínili k možnosti, že jde o virové onemocnění, ale nevyklučovali intoxikační mechanismus vzniku choroby. Uváděli hlavně β – glykosidicky spojené rostlinné heterosidy. Je nepochybné, že některé případy akutní uzlinové formy toxoplazmózy tvořily v minulosti značné diagnostické problémy. Po celou dobu, kdy existovaly znalosti o infekční mononukleóze, se dělaly pokusy se snahou zjistit etiologii onemocnění pomocí virologického bádání – např. Dále 1914, Bang 1943, Julianelle a spol. 1944 (5, s. 83). Badatelé chtěli přenést předpokládané agens na různá laboratorní zvířata včetně šimpanzů, na kuřecí embrya, tkáňové kultury, i na lidské dobrovolníky. Ale ani elektronoptické studie Reagana a spol. nepřinesly rozuzlení. Do historie lze zařadit i několik Evansových prací. Evans se se svými kolegy téměř 20 let pokoušel objevit agens nejrůznějšími virologickými metodami, včetně experimentů s lidskými dobrovolníky. Velký zlom učinili v r. 1956 Misao se svým spolupracovníkem Kobayashim, když zveřejnili objev etiologie infekční mononukleózy. Agens zařadil k rickettsiím a bylo označeno jako *Rickettsia Sennetsu Miao – Kobayashi* (5, s. 83). Přestože byl tento objev podporován řadou francouzských autorů, američtí vědci naopak k tomuto objevu přistupovali se značnou skepsí. Po této etapě, která patří vzdálené minulosti, se objevují výzkumy spojené se jmény Burkitta, Epsteinova a Barrové a manželů Henleových (viz kapitola Historie objevu EBV).

5.1.2. Epidemiologie

Infekční mononukleóza se vyskytuje všude na světě buď sporadicky, nebo i lze také pozorovat malé epidemie. Postihuje všechny rasy. Nejčastěji se s ní setkáme v internátech, školách či dětských domovech. U familiárního výskytu onemocnění lze u různých členů rodiny pozorovat různé podoby nemoci od asymptomatického průběhu až po symptomatický průběh. Zdrojem nákazy jsou nosiči viru i nemocní. Možnost zdrojů infekce je poměrně široká, díky celoživotnímu nosičství.

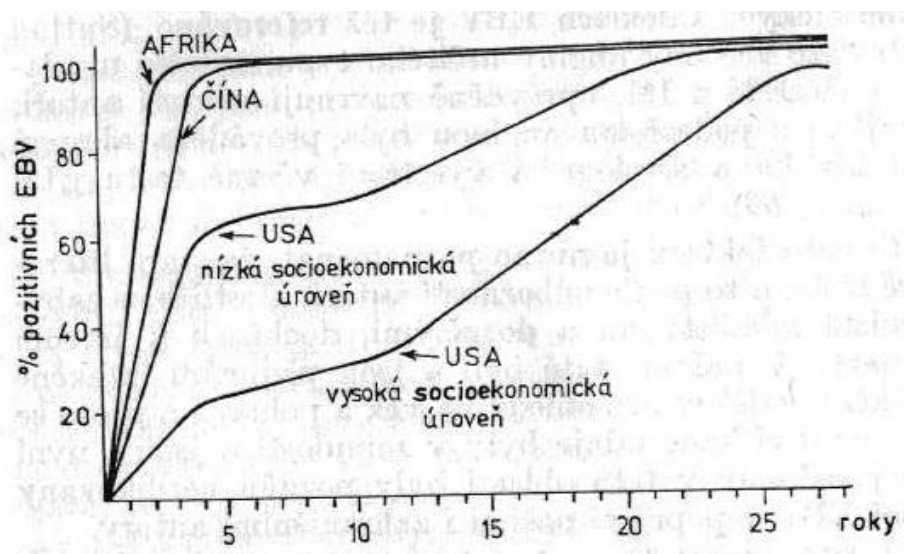
5.1.2.1. Brána vstupu a přenos

Za bránu vstupu považujeme horní dýchací cesty. Zde dochází nejdříve k infekci buněk orofaryngu a poté virus napadá B lymfocyty. Odtud se virus dostává do organismu. Množení viru v orofaryngu má za následek orální vylučování EB viru nejen u nemocných, ale i u zdravých osob. Po onemocnění akutní IM dochází k vylučování viru po dobu dvou až pěti měsíců i déle (5, s. 85). Po provedení výplachu hrdla bylo agens detekováno jak u nemocných IM, tak i u zdravých, kteří tuto nemoc prodělali. Pro perzistenci i pomnožování viru se jeví jako nejlepší místo celý Walderyerův lymfatický okruh, tedy lymfatická tkáň v oblasti hltanu a hrtanu, a příušní a některé slinné žlázy. Přenos je nejčastěji zprostředkován slinami, proto se nemoc označuje jako nemoc z líbání. Publikováno bylo i několik prací, ve kterých se uvádí, že je možné se infikovat genitálními sekrety mužů a žen. Nové serologické přehledy u univerzitních posluchačů tuto možnost podporují tím, že prokázaly těsnou souvislost séropozitivity EBV a prožití IM se zahájením sexuálního života a vyšším počtem sexuálních partnerů (10). Není to však jednoznačný důkaz. Další možná cesta přenosu je po převodu většího množství krve. V jednom popsaném případě pacient onemocněl za 30 dnů po podání infikované plazmy. Došlo ke vzestupu heterofilních protilátek a objevila se sérokonverze proti EBV. Takových případů bude daleko více, ale nikde na světě

se nevyšetřují krevní dárce či jiné biologické materiály na EBV. K přenosu tedy také může dojít transplantovanými orgány, je zde riziko, že vznikne potransplantační lymfoproliferativní nemoc.

5.1.2.2. Šíření a výskyt nemoci

V posledních letech a na základě nedávných studií se stále více zdůrazňuje otázka socioekonomických vztahů, nejen u EBV ale také u CMV. Tam, kde jsou tyto vztahy horší, tedy místa, kde panuje nižší stupeň hygieny osobní i kolektivní, je možnost přenosu viru daleko vyšší. V opačném případě, tedy čím jsou tyto podmínky na vyšší úrovni, tam promoření virem probíhá pomaleji. Profesor MUDr. V. Kredby, CSc. sledoval otázku infekční mononukleózy od poválečných let až do r. 1980. Tvrdil, že „klasická“ infekční mononukleóza, tedy ta, jejíž průběh je manifestní, postihuje především děti nebo dospívající s vysokou socioekonomickou úrovní. Téměř stejné názory se vyskytují v publikacích např. z Austrálie. Zde byl srovnáván výskyt nemoci s výskytem v Anglii, severních evropských zemích a Chicagu. V Melbourne byl zjištěn nižší výskyt oproti ostatním uvedeným státům. Výsledky souvisí právě se socioekonomickou úrovní, také klimatem a promiskuitou mládeže (viz obr. 3). V rozvojových zemích je promořenost velice vysoká, a to do čtyř let věku až 80 – 90 %, což souvisí se socioekonomickou úrovní, ale výskyt „klasické“ IM je poměrně nízký, to je dáno malým počtem vnímavých osob v kritickém věku. Heath a spol. poskytli zajímavé sdělení, když zkoumali nemoc u bělochů a černochoů v Atlantě. Výskyt nemoci v určitém časovém období ukázal, že u bílých je 30 x větší. Není s to určit, zda-li se jednalo o určitou odolnost černochoů.



Obr. 3: Séroepidemiologická studie promoženosti EBV v různých zemích v závislosti na socioekonomických podmínkách (převzato z: (5))

Inkubační doba většinou bývá 14 – 21 dnů. Někteří autoři uvádějí dokonce i 4, 7 – 10 měsíců. Je více než pravděpodobné, že orální kontakt nastal 31 – 60 dnů před onemocněním, ale je znám případ, kdy u pacienta onemocnění propuklo 48 dnů po jediném kontaktu s IM.

Výskyt nemoci je z velké části sezónní záležitostí. Při studiu této problematiky u vysokoškoláků bylo zjištěno, že zvýšený výskyt nemoci je v jarních měsících, pak následuje typický pokles v létě a opět vzestup v podzimních měsících. Tento jev nelze jednoznačně vysvětlit, ale pravděpodobně to má co dočinění s několika faktory – konec školního roku, rozpouštění dětských kolektivů a vysokoškolských kolejí v letních měsících a následný návrat dětí a studentů z letních prázdnin do určitého společenského prostředí. Rozdíly mezi výskytem nemoci ve městech a na venkově je poměrně těžké posuzovat. V minulosti se její výskyt lišil v oblastech krajů a okresů s různým profilem (zemědělství, průmysl atd.) (5, s. 96). Tato tvrzení jsou ale zatížena chybami, že tehdejší diagnostické možnosti a znalost lékařů o této nemoci nebyly dostačující.

5.1.3. Patogeneze a patologická anatomie

Infekční mononukleóza se považuje za nezávažné nezhoubné onemocnění postihující především děti a dospívající. Existují ale také případy, kdy průběh nemoci se jeví jako těžké onemocnění doprovázené mnohými komplikacemi a v některých případech může vést až ke smrti. O prvních letálních případech IM se zmiňují publikace už z 30. let 20. století, kdy ještě nebyla zcela známa jak etiologie nemoci tak její diagnostika. První informace, která zaznamenává tento fatální průběh nemoci, se objevuje v r. 1930. U nás je první zaznamenaný případ, který končí smrtí z r. 1958.

Základní příznaky a fatální komplikace vedoucí k exitu jsou: ruptura sleziny, laryngologické komplikace (edémy hrtanu), hematologické komplikace (útlum krvetvorby, agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenie), postižení jater, neurologické komplikace, kardiální komplikace (myokarditida, srdeční selhání), plicní komplikace (pneumonie, atelektáza), bakteriální sepse, postižení ledvin, nahodilá smrt (úraz), vrozené vady, hematoblastózy.

Zajímavé je, že poměr pohlaví, jedná-li se o výskyt nemoci, je v současnosti 1:1, ale rozložení u smrtelných případů je výrazně nepoměrné, v neprospěch mužů, více než 1:2,4. Patologickoanatomické i histologické nálezy u letálních případů infekční mononukleózy jsou známy. Pro onemocnění je charakteristická generalizovaná či ohraničená hyperplazie veškerého lymfatického aparátu s nálezem atypických lymfomonocytů v krvi (5, s. 99). Po makroskopické stránce pozorujeme změny hlavně na uzlinách. Ty jsou většinou měkké, zduřelé, hnědočerveně zbarvené, s nálezem atypických elementů. Nejčastěji bývají postiženy retroaurikulární a krční uzliny, za to pakety se tvoří ojediněle. „*Tonzily jsou zvětšené, často s nálezem pseudomambrán, pod nimiž je nekróza*“ (5, s. 99). Oblast kolem tonzil je prosáklá, je zde překrvení a otok tracheální sliznice i bronchů. Plíce jsou povětšinou ložiskovitě nevzdušné. Ložiska jsou roztroušená, někdy se objevuje exsudativní pleuritida, tedy zánětlivá tekutina pohrudnice. Srdeční svalovina bývá bez makroskopického nálezu. Slezina je v jedné třetině případů zvětšená s napjatým pouzdrém, pulpa je měkká a folikuly neostře ohraničené. Játra mají hladký povrch, na řezu jsou hnědočervené barvy, mají

tuhou konzistenci, objevuje se periportální infiltrace rozšířené kapiláry a infiltrace sublobulárních žil (5, s. 99). V játrech dochází ke zvětšení hyperchromních buněk, tzv. Kupfferovy buňky, v sinusech, dále k infiltraci porotbiliárních prostorů mononukleáry, a také často k multifokální nekrózy jaterních buněk. Na mozku je často patrné oploštění girů, tkáň bývá měkká, edematózní, často dochází ke stlačení mozkových komor a tvorbě konusů. Po histologické stránce bývají nálezy patrné převážně v uzlinách. Jejich pouzdro je infiltrované lymfocyty, v sinusech jsou patrné velké mononukleáry se stočenými jádry, v kortexu je difúzní nebo uzlovitá hyperplazie imunoblastů, často atipických, připomínajících Sternbergovy buňky (5, s. 99). Existuje i celá řada dalších buněk, se kterými se setkáváme např. bazofilní a eozinofilní leukocyty či makrofágy. Ve slezině lze najít také lymfocytární infiltrace kapsuly i trabakul a neostře ohraničené folikuly. Ve dření též můžeme objevit infiltráty eozinofilů, lymfocytů a plazmocytů.

Bylo tedy zaznamenáno celkem 54 případů IM končící smrtí. Toto číslo bylo získáno z dostupné světové literatury. Nelze v současnosti posuzovat tehdejší diagnostické a terapeutické postupy, protože se jedná o případy, které jsou nyní vnímány jako opravdu historické. Z hlediska sérologického sledování, šlo především o zaměření se na množství heterofilních protilátek. Zajímavé je, že množství heterofilních protilátek je u letálních případů zvýšené, ale neliší se nijak zvlášť od množství protilátek, které byly zjištěny u benigních průběhů onemocnění. Je však zřejmé, že úmrtí na IM bylo mnohem více, ale např. pod jinou diagnózou.

Na závěr lze říci, že IM je sice obecně považována za nezhoubné onemocnění, ale mohou se objevit i vážné komplikace. Když je však onemocnění včas diagnostikováno a je včas zahájena léčba, je možné drtivou většinu i vážných forem nemoci pozitivně ovlivnit (např. krvácivé stavy, komatózní encefalitidu a další). V současnosti je nezbytné, úzce spolupracovat i s imunology, zvlášť jednalo-li se o těžký až letální průběh nemoci, protože právě u těchto případů se jedná převážně o defekt imunity. S objevením EBV však došlo k explozi informací o řadě jiných patologických obrazů, kde se tento herpetický virus etiologicky účastní, v neposlední řadě u maligních onemocnění (5, s. 100).

5.1.4. Klinický obraz

Formu onemocnění lze rozdělit na subakutní, akutní a chronickou. Prodromální stadium, tedy doba, kdy přichází soubor nespecifických příznaků ohlašující příchod nemoci, je různě dlouhé. Záleží na věku, u dětí bývá kratší, 2 – 3 dny, u dospělých pak i 1 – 2 týdny. U dětí se zpravidla při náhlém začátku nemoci objevuje malátnost, horečka, bolesti v krku, nechutenství, sklon k pocení, povlaková angína. U dospělých bývají častějšími příznaky bolest hlavy, myalgie, anorexie, únavnost a nevýrazné lymfadenopatie. Začátek může být náhlý, bývá tomu tak u 2/3 pacientů nebo plíživý. Onemocnění má jen zřídka dvoufázový počáteční průběh. Vlastní typické onemocnění lze charakterizovat jako horečnatý stav s pseudomembranózní angínou, krční lymfadenopatií, hepatosplenomegalií a dalšími příznaky (5, s. 103).

Jedna ze studií zaznamenává frekvenci prodromů a prvních příznaků nemoci. Zkoumání bylo vystaveno 504 nemocných s IM, viz tab. 5.

Tab. 5: Frekvence prodromů a prvních příznaků nemoci (převzato z: (5))

Příznak	počet nemocných	v %
Horečka	134	26,60
Angína	143	28,40
Lymfadenitida	92	18,20
Katar horních dýchacích cest	27	5,40
Bronchitida	6	1,20
Myalgie (svalová bolest)	7	1,40
Cefalalgie (bolest hlavy)	33	6,50
Artralgie (bolest kloubů)	2	0,40
Konjunktivitida (zánět očních spojivek)	1	0,20
Bolesti uší	3	0,60
Únava, malátnost, spavost	32	6,30
Zvracení	14	2,80
Bolesti břicha	9	1,80
Průjem	1	0,20

Horečky bývají kontinuální. V případech neléčené nemoci horečka málokdy klesá, nebo jen lehce. Má schopnost pak v organismu perzistovat i několik týdnů ve formě subfebrilit, tedy lehce zvýšené teploty. Tento horečnatý stav nelze léčit antibiotiky. Děti obvykle reagují na nemoc vyššími teplotami než dospělí. Teploty lze rozdělit do několika typů s tímto procentuálním zastoupením: 31 % trvalá, 38 % kolísavá, 7 % dvoufázový průběh a 22 % již zmíněná subfebrilita.

Krční nález se může pohybovat od faryngitidy, tedy zánětu hltanu až po pseudomembranózní angínu. Charakteristické je zbytnění tonzil a zduření celého Waldayerova okruhu. Dochází k tvorbě edémů v oblasti nosohltanu, nosních průduchů a sliznice, řeč pacientů pak bývá typicky huhňavá. V extrémních případech, kde častými pacienty jsou zejména děti, dochází následkem zduření tonzil a tvorby pablán i k dušení pacienta. Tyto stavy byly před lety ještě poměrně časté, a bylo nutné podstoupit okamžitou tracheotomií.

V dutině ústní je patrný zvláštní příznak, na základě kterého lze velice dobře diagnostikovat onemocnění. Jedná se o tzv. Holzelův příznak, který byl popsán v r. 1954. Objevuje se 3. – 4. Den od počátku choroby a přetrvává čtyři dny. Jde o bodovitý petechiální enantém měkkého patra různé velikosti, obvykle 3 x 4 mm, ale může být i větší. Hemoragie, tedy krvácení, je mnohdy sotva patrné na měkkém patře, ještě méně pak na tvrdém patře či patrových obloucích (5, s. 104). Zvláštností je, že i při přítomnosti tohoto příznaku mohou chybět počáteční patologické hematologické změny. Byly zaznamenány i případy opakování příznaku, které většinou vedly k opakování celého obrazu choroby.

Charakteristickým příznakem je lymfadenitida. Jde o postižení uzlin. Nejvíce bývají zduřené uzliny podčelistní a krční, méně pak uzliny axilární a inguinální a další. Lymfatické krční uzliny jsou zduřené oboustranně a rychle, především jsou tím postiženy děti, u dospělých bývá zpravidla jen lehká krční lymfadenitida a faryngitida. Velikost uzlin je různá, může se pohybovat od velikosti oříšku až po mohutné pakety, které hlavně dříve vyvolávaly dojem maligního procesu. Ze studie, kde bylo vyšetřeno na 234 případů IM, vyplývá, že u 87 % pacientů byla zaznamenána krční lymfadenitida, u 32 % tříselná a u 21 % axilární. V jednom případě bylo pozorováno zduření nitrohruďných a mezenterálních uzlin. Uzliny,

kteře jsou postižené, nikdy nesrůstají s okolím, jsou tedy volně pohyblivé a nehnisají.

Jedním z dalších klinických příznaků rozvinuté choroby je hepatosplenomegalie. Jedná se o zdánlivé zvětšení těchto orgánů. Na dotek mohou být játra citlivá a někteří nemocní si stěžují na občasnou náhlou bolest pod pravým žeberním obloukem. Tento příznak je častým již od počátku onemocnění, je přítomen u 78 % pacientů v akutním stádiu, některé jiné studie uvádějí 50 – 60 %.

Kromě těchto základních typických příznaků onemocnění, je dále choroba provázena dalšími necharakteristickými symptomy. Těmito klinickými příznaky jsou:

Tab. 6: Příznaky doprovázející IM (převzato z: (5))

Příznaky	% pacientů
Únavnost	90 - 100
Pocení	80 - 95
Krční obtíže	80 - 85
Nechutenství	50 - 80
Nauzea	50 - 70
Bolesti hlavy	40 - 70
Třesavka	40 - 60
Kašel	30 - 50
Bolesti očních svalů	10 - 20
Bolesti na hrudi	5 - 20
Fotofobie	5 - 10
Bradykardie	35 - 50
Bassovo znamení (otok víček)	25 - 40
Citlivost jater a sleziny	15 - 30
Hepatomegalie	15 - 25
Rýma	10 - 25
Žloutenka	5 - 10
Exantémy (vyrážka)	3 - 6
Pneumopatie	0 - 3

Je možné ještě pozorovat suchost rtů, kůže, hlavně na břicho a trup, někdy i olupování dlaní. Zmíněné exantémy se objevují 4. – 6. den nemoci, vyrážka pak

trvá několik dnů. U pacientů, kteří byli léčeni ampicilinem, se v 80 – 100 % objeví toxoalergické projevy vyrážky. Vyrážka často přetrvává i po vysazení antibiotik. Byla patrná na trupu, hýždích a obličeji. Exantém ustupuje při změně antibiotik a po podání glukokortikoidů a antialergik zhruba po 3 – 4 dnech.

Průběh onemocnění se liší u dětí a dospělých, viz výše. Na rozdíl od dětí, se u dospělých nemoc projevuje provlekle. U neléčených pacientů a u lehkých forem onemocnění začnou teploty klesat v průběhu čtyř až šesti dnů, u těžkých případů teploty trvají dva až tři týdny.

5.1.5. Komplikace

Komplikace, které jsou součástí infekční mononukleózy, můžeme rozdělit do dvou skupin. Komplikace specifické a nespecifické. Nespecifické jsou ty, které pouze doprovázejí IM např. virové či bakteriální superinfekce a další. Za specifické komplikace považujeme ty, které přímo souvisejí s infekční mononukleózou.

Otorinolaryngologické komplikace

Velice často se objevují u akutní tonzilární formy IM. Dříve bylo nezbytné po přijetí pacienta zjistit, zda-li se nejedná o diftérii (záškrt). Léčba těchto dvou nemocí probíhá zcela odlišně. I pro zkušeného klinika není snadné rozlišit tyto dvě nemoci na jejich počátku, obě se projevují těžkými povlakovými angínami. Rozdílné je, že difterické pablány mají schopnost přerůstat na měkké patro, uvulu a oblouky. Toto poznání ulehčuje diagnostiku obou nemocí. Dalšími komplikacemi řadícími se mezi otorinolaryngologické jsou otitidy, tedy zánětlivá onemocnění ucha. Byl zaznamenán případ, kdy došlo i k ohluchnutí, ale po důsledné terapii se dotyčný pacient uzdravil. Tyto případy komplikací se řadí spíše do minulosti, v současnosti již vymizela možnost diagnostikovat IM za diftérii. Nemocní jsou včas posíláni do ústavní péče. A tracheotomie byla nahrazena léčbou kortikoidů, které téměř ve všech případech zabrání obstrukci dýchacích cest. Mohou se

vyskytovat i mikrobiální infekce v oblasti krku a streptokokové infekce, které se léčí podáním protistafylokokové plazmy.

Hematologické komplikace

Tyto komplikace pod obrazem lehčí trombocytopenie jsou běžné, ale projevy krvácení jsou vzácné. Tyto komplikace poměrně úspěšně léčí kortikoidy. Jednou z dalších komplikací tohoto typu je hemolytická anémie. U této anémie účinkují kortikoidy opožděně. Lze použít i transfúzi. Po třetím až čtvrtém týdnu se může objevit neutropenie. Jedná se o nedostatek prekursorových buněk neutrofilní myeloidní řady v kostní dřeni. Tento stav přetrvává jen krátce. Závěrem lze říci, že při léčbě hematologických komplikací téměř nikdy nesehala terapie kortikoidy s antibiotiky. V krajních případech je možné použít imunosuprese či transplantaci dřeně sourozence. Tyto komplikace bývají vzácné, ale je-li průběh vážný, může být i smrtelný. Těmito komplikacemi častěji trpí predisponovaná individua, např. alergici, nebo použije-li se nevhodných léků v počátcích nemoci, zvláště kyseliny acetylosalicyové. U některých pacientů se může také jednat o imunologickou nedostatečnost či neadekvátní odpověď na infekci EBV. Výskyt hematologických komplikací je tedy pravděpodobně vázán na imunologický stav organismu. Ale zcela jisté to není a pouze další bádání přinesou odpověď na tuto otázku.

Postižení jater

Virus Epstein a Barrové způsobuje hepatální léze u infekční mononukleózy, nejedná se však o komplikace, ale o běžný příznak nemoci. Symptomatologie hepatální léze se neliší od jiných podobných hepatálních onemocnění, zvláště např. hepatitidy typu A (anorexie, nadýmání, občasný tlak pod pravým žeberním obloukem aj.) (5, s. 118). Podobně jako u jiných virových hepatitid jsou tyto příznaky patrné především u dospělých. Může se objevit i ikterická forma infekční mononukleózy. Z jedné studie, kde bylo podrobeno vyšetření 504 případů, bylo zaznamenáno u 3% ikterická forma IM. Ikterus se objeví zhruba v prvním týdnu onemocnění. Doba trvání ikteru záleží na způsobu léčby a správném dodržování rekonvalescence. Játra zpravidla bývají postižena intenzivněji u pacientů, kteří prodělali jiný typ hepatitidy. Jedná se v podstatě o

infiltraci atypickými elementy, mohou se objevit fokální nekrózy lalůček, ale nekróza nebývá tak výrazná jako u jiných hepatitid. Ze studií z posledních let vyplývá, že v hepatální oblasti v průběhu infekční mononukleózy nebo po skončení nemoci nedošlo k větším změnám. Výjimečně se může ukázat vzácný jev, tedy fatální nekróza a cirhóza. Je nezbytně nutné dbát na včasnou diagnostiku, léčbu a správnou rekonvalescenci. Tato opatření u nás značně přispěly ke snížení intenzity a frekvence postižení jater. Diagnostika se provádí pomocí vysoce citlivých enzymatických testů, které odhalí i lehké hepatální léze v průběhu infekční mononukleózy.

Chronická hepatální léze po IM tvoří kromě chronických uzlinových syndromů hlavní podíl na provleklém průběhu onemocnění (5, s. 121). Chronické hepatální léze vznikají nejčastěji v důsledku pozdě stanovené diagnózy, nebo nebyla-li aplikována adekvátní ústavní terapie a režim. Léčba probíhá nejčastěji pomocí kortikoidní terapie, která má pozitivní výsledky jak u chronických hepatálních lézí, tak v akutním stádiu nemoci.

Neurologické komplikace

Morfologické nálezy na CNS u infekční mononukleózy jsou poměrně známé. Některé klinické manifestace mohou být ve výjimečných případech i životu nebezpečné. Touto problematikou se zabývali již v r. 1920 Sprunt a Evans a dále pak v r. 1931 Epstein a Dameshek. Neurologické komplikace se zjišťují z nálezů EEG či z rozboru mozkomíšního moku, nebo podle zjevných manifestních nálezů, které bývají velmi pestré. Podrobnému neurologickému vyšetření se podrobilo na 200 pacientů. Bylo zjištěno, že příznaky se objevují častěji u dospělých (70%) a u dětí mnohem méně (44%). Mezi tyto příznaky patřily především bolesti hlavy, nauzea, zvracení, v menší míře se pak objevily i svalové bolesti a spavost. Dále pak bylo zaznamenáno asi 40% patologických nálezů v nervovém systému, např. meningoencefalitida byla patrná u 6%, v mozkomíšním moku byl nález serózní meningitidy, bílkoviny byly zvýšeny, ostatní parametry byly normální. Na nálezu byly různé abnormality s rychlou tendencí k normalizaci. V jednom případě byl zaznamenán edém papil (5, s. 124).

Dalšími možnými typy postižení CNS jsou akutní hemiplegie (ochrnutí), akutní cerebelární ataxie (mozečkové porucha pohybů), akutní psychóza, parézy lícního nervu i ostatních kraniálních nervů, periferní neuritida (záněty nervu), akutní transverzální myelitida (zánět míchy, kostní dřeně), Reyův syndrom, komatózní stav či hluchota. Většina těchto neurologických komplikací také účinně reaguje na kortikoidní terapii. Výše popsané komplikace bývají vzácné.

Komplikace je možné sledovat už v prodromálním stádiu, v akutním stádiu IM i v její rekonvalescenci.

Srdeční a cévní komplikace

Tyto komplikace se vyskytují poměrně často. Trpí jimi především dospívající děti, malé děti je mají ojediněle, malé intenzity a jen krátce. Za tyto komplikace se považují hlavně myokarditidy (zánět srdečního svalu), které je možné sledovat v akutním stadiu nemoci. Tyto záněty bývají odhaleny cíleným vyšetřováním EKG. Ve starší literatuře byly popsány i případy perikarditidy (zánět osrdečníku), těžké kardiální postižení, např. bezvědomí, síňokomorová blokáda, která může být doprovázena záchvaty tachykardie a komorovou fibrilací, Adamsův-Stokesův syndrom. Výskyt srdečních onemocnění v průběhu infekční mononukleózy je různý. Doba trvání těchto srdečních komplikací je zpravidla mnohem kratší u pacientů, kteří se léčí ústavně. Vleklý průběh se objevuje u pacientů s pozdní diagnostikou a nesprávnou léčbou. Komplikace mohou trvat od šesti týdnů až do čtyř měsíců. Při správném dodržování léčebného režimu se křivky EKG vracejí do normy za dva až tři týdny. V průběhu infekční mononukleózy je možné poměrně často pozorovat kardiovaskulární léze, které mohou mít za následek letální konec. V rámci výzkumu, který byl prováděn roku 1969, se odborníci zabývali postižením kardiovaskulárního aparátu u nemocných s IM. Bylo vyšetřeno 300 nemocných, dětí i dospělých. Nemocní byli vyšetřeni po přijetí a následně po třech až šesti dnech. Z výsledků lze shrnout: patologické nálezy byly na křivkách EKG u dospělých ve 22,5 %, u dětí ve 13 %, myokarditida u dospělých v 11 %, u dětí ve 3,3 % (5, s. 127). Těmto komplikacím se lze ve většině případů vyvarovat včasnou diagnostikou, správným léčebným režimem a také aplikací kortikoidů. Léčba kortikoidy se nedoporučuje u myokarditidy.

Kožní komplikace

S infekční mononukleózou je spojeno několik nejrůznějších exantémů (vyrážek). Některé jsou doprovázené krvácivými projevy, mohou se vyskytovat i epistaxe (krvácení z nosu). Některé exantémy se mohou objevit jako následek alergické reakce na nejrůznější léky, zvláště ampicilin. Označujeme je jako toxoalergické exantémy. Byly zaznamenány i případy krvácení do kůže, ale v rámci infekční mononukleózy se toto krvácení projevuje jen jako drobné petechie obličeje, trupu či končetin, velice vzácně lze pozorovat větší ekchymózy. Vyjímečně lze pozorovat i urtiky (kopřivky), především u mladistvých. Někdy se s kopřivkami pojí i otoky rtů, byl zaznamenán i případ šokového stavu. V posledních letech byla popsána nová klinická manifestace infekce EBV. U 27leté ženy došlo k hořečnatému stavu, rozsáhlému erytému (červené zbarvení kůže způsobené zánětem, rozšířením nebo zmnožením cév) v obličeji, zduření lymfatických uzlin; nebyla přítomna tonzilitida a byl objeven defekt v T lymfocytech (5, s. 129). Byla nasazena kortikoidní terapie, která byla účinná. Vzácně je možné pozorovat i impetigo, jedná se o infekční kožní onemocnění, které se projevuje zánětlivými puchýřky a stroupky, především v obličeji. Někteří odborníci uvádějí v souvislosti s infekční mononukleózou vznik porfyrické choroby.

Ruptura sleziny

Tato komplikace je jedna z nejvážnějších, dojde-li k ruptuře sleziny je nutný okamžitý chirurgický zákrok. Může se objevit již v prodromálním stádiu onemocnění, dokonce i v subklinickém průběhu choroby. Ruptura sleziny je statisticky na vrcholu příčin smrti při infekční mononukleóze. Příčinou ruptury sleziny bývá její zduření a infiltrace atypickými elementy, také tendence ke krvácivým projevům. Většinou k tomu dochází následkem nějakého provokujícího traumatického momentu, např. pád, úraz. Tato komplikace je patrná především u mladistvých, děti nebývají postižené. Byly pozorovány i intrakapsulární slezinné krvácení. Incidence ruptury sleziny se odhaduje různě – 0,5 – 0,1 % a mortalita 30 – 55 %, v novější literatuře je mortalita podstatně menší (5, s. 132). Mezi nejspolehlivější vyšetřovací metody patří CT jater a sleziny, sonografie, vyšetření pomocí izotopů, arteriografie a další. Shrňme-li to, ruptura sleziny je životu

nebezpečná příhoda, ale včasnou diagnostikou a chirurgickým zásahem je poměrně snadno řešitelná.

Plicní komplikace

Ve starší literatuře se popisují případy pneumonie; atypické, migrující či s exantémem, bronchitidy, katární zánět horních cest dýchacích, atelektázy. Tyto komplikace byly časté především před nástupem léčby antibiotiky a kortikoidy. Většinou byly postiženy děti. Byl pozorován i edém plic, který v několika případech vedl k úmrtí. Plicní komplikace bývají jen vzácné, častěji je možné je pozorovat u IM způsobené CMV (cytomegalovirus). Pneumonie bývají různorodé, díky nebezpečí účasti stafylokoka je nutné aplikovat hlavně protistafylokoková antibiotika, kdežto mízní systém reaguje na glukokortikoidy.

Urologické komplikace

Nejčastěji můžeme pozorovat přechodné proteinurie (přechodné vylučování bílkovin močí), především v hořčnaté fázi nemoci. Jen ojediněle lze pozorovat postižení ledvin u infekční mononukleózy. Vzácně se vyskytuje také febrilní proteinurie, přechodná pyurie, hematurie, která je součástí hemoragického syndromu a primárně není urologickou komplikací, ale přidružuje se. Byl popsán i nefrotický syndrom a případ, kdy došlo k selhání ledvin. V současnosti klesá frekvence těchto komplikací, díky včasné diagnóze, ústavní léčbě a včasným podáním antibiotik.

Komplikace pohybového aparátu

Svalové a kloubní komplikace jsou v rámci infekční mononukleózy téměř zanedbatelné. Jejich intenzita se nijak zvlášť neliší od komplikací jiných infekčních horečnatých onemocnění. V prodromální fázi se objevují myalgie (svalová bolest) či artralgie (bolest kloubů). Nebyly pozorovány otoky ani zarudnutí. Jsou popsány případy, kdy se objevila monoartritida a uvažuje se o vztahu EBV k patogenezi progresivní polyartritidy. Existuje možnost, že infekce EBV je primárním spouštěcím faktorem kloubní afekce.

Komplikace trávicího ústrojí

Pro infekční mononukleózu je typické, že v prodromálním stádiu i v průběhu onemocnění, imituje často různé patologické břišní syndromy. V minulosti pacienti často přicházeli do nemocnice s podezřením na akutní apendicitidu. V současnosti se díky včasné diagnostice velice snadno odliší tyto dva stavy. Již několik let nebyl zaznamenán žádný břišní výkon v průběhu IM. Frekvence těchto komplikací se udává různě, důležité je, že za poslední dobu jejich počet výrazně klesl.

Oční komplikace

Tyto komplikace lze rozdělit do dvou částí. První část zahrnuje oční komplikace vyvolané přímým působením infekčního agens, druhá část neurooftalmologické příznaky z postižení CNS. Mezi přímé komplikace řadíme různé formy zánětů spojivek, edémy víček a otoky v okolí oka, také Bassovo znamení. Obvykle se tyto komplikace objevují v prodromálním stadiu onemocnění, nebo v první fázi nemoci. Do druhé skupiny, tedy mezi neurooftalmologické komplikace patří obrny okohybných svalů, defekty zorných polí, vnitřní oftalmoplegie a další. Oční komplikace se objevují jen vzácně.

Gynekologické komplikace

Tyto komplikace se objevují zcela vyjimečně. Stejně jako u jiných infekčních onemocnění lze pozorovat i u infekční mononukleózy poruchy menstruačního cyklu. Lze předpokládat, že EBV má vliv i na plod v době těhotenství, ale tato problematika není ještě zcela objasněná.

Přidružené komplikace

V průběhu infekční mononukleózy se souběžně objevují virová a bakteriální onemocnění, která vznikají následkem snížené imunity. Byly pozorovány plané neštovice, aftózní stomatida, hepatitida, stafylokokové superinfekce, jejichž počet se v posledních letech výrazně snížil, díky vhodné léčbě.

5.1.6. Chronický průběh, relapsy, recidivy

Relaps onemocnění může být buď časný (např. do půl roku) či pozdní (např. po roce). Jde o návrat příznaků nemoci, která byla v klidu. Relapsy u infekční mononukleózy nejsou příliš časté. Může se objevit, má-li pacient primární či sekundární imunodeficit, když se ukončí léčba příliš brzy, nebo když pacient nedodrží léčbu správně. Klinický obraz pak znovu vykazuje nové zduření Waldeyerova lymfatického okruhu, horečky či jaterní potíže. Po zahájení včasné léčby se stav pacienta během několika dní zlepší.

Recidivy nemoci lze chápat z dnešního hlediska buď z povahy přežívajícího agens - herpetický virus - , nebo zde hrají podstatnou úlohu imunologické stavy, dosud zcela neobjasněné (5, s. 150). Jedná se také v podstatě o návrat nemoci. Recidivám lze také do jisté míry předejít tím, že pacienti po propuštění z ústavního režimu zůstávají ještě nějaký čas doma. Zařazení do pracovního procesu či školní docházky hned po ukončení nemocničního ošetřování, vede často ke zhoršení zdravotního stavu v rekonvalescenci.

Je nutné odlišit recidivy a primárně prolongovanou formu, která je typická při opožděné diagnóze a neadekvátní terapii. Jedná se především o mladistvé, kteří jsou léčeni pouze ambulantně a navíc nedodrží správně rekonvalescenční režim. Obtížné je rozeznat i chronickou formu od této prolongované formy nemoci. Je velice důležité provést pečlivě anamnézu pro zjištění samého počátku nemoci. Z posledních výzkumů vyplývá, že chronické potíže klesly z 10% na 2 – 3%, což je způsobeno správnou a včasnou léčbou.

5.1.7. Terapie

Terapii infekční mononukleózy lze rozdělit do třech období:

- 1) Období před vývojem kortikoidů a antibiotik
- 2) Období provázené rozvojem těchto léků a objevením antivirových léků
- 3) Komplexní použití toho léčebného režimu

V prvním období se vyzkoušelo u IM mnoho léků, např. jod, antimon, radioterapie tonzil, Pyramidon či Butazolidin. Léčilo se i antialergiky a také se osvědčily malé převody krve a plazmy.

V další etapě se začalo užívat antibiotik, především penicilinu, chloramfenikolu i Aureomykoinu. Tato léčba antibiotiky zkrátila především horečnou fázi onemocnění nikoli však průběh nemoci.

Poslední etapa je charakterizována komplexní léčbou. Tato léčba z dnešního hlediska představuje léčbu především symptomatickou, podávání antipyretik, nosní kapky, Priessnitzovy zábaly na krk, kloktadlo, dietní opatření, dostatek vitamínů, u pacientů s postižením jater lze podat hepatoprotektiva (např. Flavobion, Simepar, Essentials forte aj.). K potlačení bakteriální infekce, je nutné 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, amoxicillin a dále i kotrimoxazol jsou kontraindikovány a vyvolávají typický exantém. Dále lze v terapii využít krátkodobě kortikoidy u pacientů s výrazným klinickým nálezem na tonzilách tam, kde je edém hltanu či hrtanu. V minulosti i v současnosti se velice často zvažuje aplikace glukokortikoidů např. u komplikací CNS, u hepatálních lézí či srdečních potíží (myokarditida, perikarditida), při výraznější trombocytóze či hemolytické anémii.

Dále je nezbytný klidový režim na lůžku. Po prodělaném onemocnění je pacient pod dohledem buď na ambulanci infekčního oddělení, nebo pod dohledem svého praktického lékaře. Výsledky jsou kontrolovány laboratoří. Doporučuje se omezit tělesná námaha po dobu asi 3 měsíců a po stejnou dobu, někdy i déle, se ponechává volnější jaterní dieta. Prognóza onemocnění je dobrá, pouze rekonvalescence bývá delší, zpravidla po dobu 2 – 3 týdnů (9).

5.1.8. Zotavení, rekonvalescence

Po ústavním režimu, tedy po dvou až třech týdnech, by měli jak děti tak dospělí pobýt ještě nějaký čas v domácím prostředí. Důležitý je klid a dodržování

jaterní diety. Podle průběhu nemoci a laboratorních výsledků se doporučuje tělesný klid od dvou až do třech měsíců. U dětí toto období bývá kratší, do školy mohou začít docházet obvykle za dva až tři týdny po propuštění z nemocničního prostředí. V prvních měsících by se děti ještě měly vyvarovat tělocviku i jiným namáhavým hrám. U sportovců se provádí rehabilitace velmi opatrně. Celkově u dospělých je rekonvalescenční období delší. Vykonává-li pacient fyzicky náročné zaměstnání, doporučuje se ho dočasně přeradit na lehčí práci, je-li to možné. Po komplikovanějším prodělání nemoci, vyskytly-li se srdeční či neurologické komplikace, je vhodné nastolit duševní a tělesný klid po dobu 6 až 8 týdnů. Objevily-li se v průběhu nemoci parézy, je třeba je léčit fyzikální terapií nebo může rekonvalescent nastoupit do lázní. Objevuje-li se recidivita hyperplazie tonzil, je vhodné podstoupit tonzilektomii.

Rekonvalescence by se měla řídit dle klinického stavu pacienta, měla by být pravidelně po nějakou dobu kontrolována a měl by se dodržovat dostatečně dlouho klid a diety, tímto způsobem se dá předejít většině potíží, např. chronickým. Tyto potíže se objevují u pacientů, u nichž došlo k pozdní diagnóze, nebyla použita správná léčba, nedodržel se klid na lůžku, pacient nespolupracoval s lékařem a nedodržel doporučený ústavní režim. V dnešní době se u nás jen zřídka setkáváme s těmito problémy. Při bližším zkoumání se infekční mononukleóza téměř ve všech případech včas odhalí a začne se léčit.

5.2. Chronicko – aktivní infekce viru Epstein a Barrové (CAEBV)

Chronicko – aktivní infekce EBV se označuje CAEBV. Jedná se o poměrně vzácné onemocnění, které je odlišné od chronické únavy. Typický je výskyt závažných, chronických a opakujících se symptomů, které připomínají infekční mononukleózu. Objevuje se u dříve zdravé osoby, u které byla prokázána primoinfekce EBV. Zpravidla se detekují protilátky odpovídající akutní fázi infekční mononukleózy, tedy vysoké hladiny IgG, anti-VCA a EA, chybí protilátky anti-EBNA, někdy se také objevuje perzistence IgM anti-VCA (viz kapitola antigeny EBV). Vysoké množství viru Epstein a Barrové v periferní krvi způsobuje často

infekci T a/nebo NK buněk. Projevuje se i orgánové postižení např. hypoplasie kostní dřeně, intersticiální pneumonie, uveitis (zánětlivé oční onemocnění uvey, tedy duhovky, řasnatého tělíska a cévnatky), hepatitis a splenomegalie. Chronicko – aktivní infekce EBV má velkou mortalitu a morbiditu na jaterní selhání, lymfom, nebo sepsi (10). Léčba není snadná, osvědčená je adoptivní imunoterapie nebo transplantace kostní dřeně.

5.3. Lymfoproliferativní nemoc B-buněk při infekci virem Epstein a Barrové (BLPD)

Tato nemoc se vyskytuje u osoby trpící jistým imunodeficitem, jde o poruchu kontrolní činnosti T-buněk. Porucha spočívá v absenci EBV-specifických cytotoxických T-lymfocytů, což vede k bujení latentně infikovaných B-buněk. Toto onemocnění velice často komplikuje průběh transplantace, podávají-li se imunosupresiva, která zabraňují odvržení transplantátu. Vysoké dávky imunosupresiv mohou vést ke vzniku primoinfekce EBV v průběhu jejich podávání. Projevy nemoci jsou různorodé, může napodobovat reakci hostitele na transplantát či jeho odvržení, ale také se může chovat jako některé běžné infekce. Nemoc se může jevit jako mimouzlinový nádor, většinou postihující střevo, mozek, či transplantovaný orgán, nebo má příznaky podobné IM. Příznaky připomínající infekční mononukleózu bývají charakteristické u dětí během prvního roku po transplantaci. Jsou způsobené primoinfekcí EBV transplantovaným orgánem. Naopak mimouzlinové nádory jsou běžné u EBV-séropozitivních příjemců za několik let po transplantaci (10). Terapie BLPD spočívá především ve snížení podávání imunosupresiv, což vede k obnově cytotoxických T-lymfocytů a také k regresi nádoru. Stinná stránka této terapie je zvyšování rizika nepřijetí transplantátu organismem. Nezřídka se však stupňuje rezistence nádoru na tuto konzervativní terapii. Přes aplikaci konvenční chemoterapie lymfomu přesahuje jeho letalita 50 %. Zkouší se nové léčebné postupy, včetně využití stimulace humorální a celulární imunity. V prvním případě je podáván Rituximab, což jsou humanizované myší monoklonální protilátky proti CD20 molekule na povrchu

všech zralých B-buněk. Zkušenosti jsou ale zatím velice malé. V druhém případě se podává jak preventivně, tak léčebně, infuze kultivovaných EBV-specifických cytotoxických T-lymfocytů, získávaných od HLA-kompatibilních dárců. Je to však způsob velmi nákladný a pracný, než aby jej bylo možné běžně užívat. Pozměněná podoba této terapie je ale velmi nadějná a možná bude využitelná i u jiných infekcí a nádorů při imunosupresi (10).

5.4. Lymfoproliferativní syndrom při defektním genu X (XPL)

Jedná se o onemocnění, které bylo poprvé popsáno Purtillem téměř před 30 roky. Je to vzácná, rodinná a ve většině případů bohužel smrtelná forma infekční mononukleózy. Jeho příčinou je postižení místa na chromosomu X, které kontroluje lymfoproliferaci. Typicky tato nemoc postihuje výhradně mladé muže, kteří byli před infekcí buď zcela zdraví, nebo již před infekcí EBV mohli jevit jisté známky imunitní nedostatečnosti. Po nákaze virem Epstein a Barrové velice rychle pacienti umírají na fulminantní IM. Smrt nastává v 85 % případů. Jen část pacientů je schopna si po infekci vytvořit heterofilní protilátky. Na základě odpovědi k EBV lze pacienty rozdělit do dvou skupin. První skupina zahrnuje pacienty, kteří nejsou schopni si vytvořit žádné protilátky k virovým antigenům, u druhé skupiny jsou trvale přítomny protilátky jak k VCA, tak i k EA. Obě skupiny ale nedokážou vytvořit protilátky k EBNA.

K úmrtí pak vede nekróza jater způsobená jejich masivní infiltrací cytotoxickými lymfocyty a uvolněním cytokinů, aplastická anemie, nebo pancytopenie, na kterou někdy navazuje bakteriální nebo kvasinková superinfekce (10). Mezi hlavními příznaky bývá především hemofagocytóza. Léčba akutního syndromu je velice obtížná, jakési zmírnění toho syndromu přivodí podání etopsidu. Před nějakým časem několik pacientů podstoupilo transplantaci jater. Uvádí se 50% úspěšnost, není ale známa doba přežití.

Genetická abnormalita, která vede ke XLP byla objasněna roku 1998. Posléze byly rychle vypracovány diagnostické testy a bylo prokázáno, že syndrom XPL zahrnuje rozsáhlou škálu klinických projevů. Mezi tyto projevy řadíme

dysgammaglobulinanemii (včetně některých běžných forem imunodeficitu), aplastickou anemii, lymfatickou vaskulitidu s tvorbou aneurysma, vyjímečně také lymfom bez souvislosti s EBV.

Defektní gen je malý protein (SAP), nachází se v cytoplasmě. Tento gen exprimují T a NK buňky. Dojde-li k poruše jeho funkce, nastane nekontrolovatelná aktivace T buněk a neregulovatelná tvorba cytokinů. Protože lymfom může vzniknout po mutaci v genu SAP i bez infekce viru Epsteina a Barrové uvažuje se, že XPL je generalizovanější imunodeficit, než jaký mohou vyvolat některé jiné virové infekce a není jen abnormalitou imunitní regulace nákazy EBV. Podstata však není ještě zcela jasná (10).

5.5. Hodgkinova nemoc (HN)

Ve starší literatuře se uvádí zkratka HCH. Již delší dobu panuje podezření, že právě infekce EBV souvisí s HN. V několika laboratořích v různých částech světa byly podniknuty studie, které měly dokázat, že se virus uplatňuje při vzniku nemoci. Bohužel tyto studie nepodaly důkaz, že by EBV způsoboval tuto nemoc, ale je jisté, že IM zvyšuje 2-5x riziko vzniku HN. Důvodem, proč existuje domněnka, že EBV nemoc způsobuje, jsou zvýšené hladiny protilátek vůči antigenům EBV po řadu měsíců až let před začátkem HN a také vyšší výskyt HN během pěti let po prodělání infekční mononukleózy. Přesvědčivým důkazem je nález DNA viru Epsteina a Barrové v maligních buňkách HRS (Hodgkin et Reed Sternberg), ale pouze u několika případů HN. Uvádí se, že přes 65 % nádorů při Hodgkinově nemoci obsahuje DNA viru EB.

Věk, ve kterém se HN zpravidla nejčastěji objeví, odpovídá bimodálnímu průběhu. Prvý vrchol bývá v dětství, druhý pak po dosažení asi 50 let věku. V zámožnějších rodinách se nemoc projeví později, zhruba v 15-32 letech. V chudších rodinách či společnosti se vyskytuje ve věku od 5 do 10 let. Odpovídá to pozdější primoinfekci EBV a vzniku EBV, což naznačuje, že HN by mohla být netypickou odpovědí na primoinfekci (10). Obecně platí, že virus Epsteina a

Barrové hraje hlavní roli v patogenezi HN, zatím ještě není detailně objasněna. Onkogenní působení EBV je však velmi pravděpodobné. U pacientů, kteří nereagují na konvenční chemoterapii, probíhají pilotní studie, zaměřené na ověřování léčby HN cytotoxickými lymfocyty (10).

5.6. Chronický únavový syndrom

Je to porucha nejasné etiologie, při níž se postižený cítí bez zjevné příčiny stále vyčerpaný. V minulosti byla tato choroba často spojována právě do souvislostí s viry Epstein a Barrové (EBV). Výskyt protilátek proti EBV u pacientů tuto teorii podporovaly, ale v současnosti byla tato teorie zpochybněna již v několika studiích. Nejedná se tudíž o zcela konkrétně definované onemocnění, ale o soubor potíží, jejichž přesné stanovení se stává předmětem nejistot, pochybností a pochopitelně také diagnostických nejasností. Díky této skutečnosti nastávají především léčebné problémy. Toto onemocnění postihuje všechna věková období, ale především pak dospělou populaci. Únavou trpí velká část populace, ale jen asi 2–3% splňují podmínky chronického únavového syndromu. Jedná se o chronickou poruchu spojenou se silnou únavou trvající alespoň 6 měsíců, která neodezní ani po uložení na lůžko. Příznaky nemoci v jednotlivém věkovém období se různí. Také je důležité, jedná-li se o jedince vytrvalostního, rychlostního či silového. Tato premisa platí jak pro dospělé, tak i pro děti. Je jasné, že únavu bude zcela jinak pociťovat atletický typ a jinak astenik či dítě. Toto onemocnění se nevyhýbá ani osobám podrobujícím se vysokým tělesným zátěžím, jak je tomu např. u vrcholových sportovců, u nichž je častým důvodem přerušení tréninkové či závodní činnosti. Z příznaků převažuje zpravidla únava svalová. Mezi nejčastější doprovodné příznaky řadíme zvýšenou teplotu, která se zvyšuje po tělesné či duševní zátěži, dlouhodobé bolesti v krku, zvětšení a citlivost mízních uzlin, bolesti svalů, kloubů a hlavy, poruchy spánku, světloplachost, zapomnětlivost, napětí, úzkost, neklid a další neuropsychické změny a náhlý začátek problémů. Vzhledem k neznámé etiologii spočívá diagnóza především ve vyloučení všech známých příčin. Léčba bývá složitá a více méně symptomatická. Léčí se především

jednotlivé příznaky. Pokud se v těle objeví zánět, podávají se antibiotika, na bolesti analgetika. Na únavu se předepisují preparáty, které zvyšují energii. Pomoci mohou i alternativní způsoby léčby např. homeopatie, akupunktura a další. Doporučují se také vhodné doplňky stravy, které posilují imunitní systém. Chronický únavový syndrom lze vyléčit, často se však vrací, nebo se mohou střídát období klidu a nového projevu nemoci.

6. Očekávaný vývoj vakcíny proti viru Epsteinova a Barrové

V červenci roku 2002 se na mezinárodní konferenci o viru Epsteinova a Barrové v Austrálii vedla debata o vývoji vakcín proti EBV. Po několika letech tvrdé práce byly představeny dvě vakcíny, které jsou vhodné pro zařazení do dalších studií. Názory zdravotníků a výrobců vakcín se ale liší a proto není zcela jasné, jak a kdy mají být vakcíny provedeny. Vědci a klinici zastávají tvrzení, že v první řadě by měly být vakcíny použity proti nádorům souvisejícím s infekcí EBV a proti Burkittovému lymfomu v rozvojových zemích, tedy v Číně a Africe, ale po stránce finanční chtějí výrobci využít vakcínu na Západě k prevenci infekční mononukleózy.

Vakcíny obsahují glykoprotein gp340, který představuje hlavní složku obalu EBV, schopnou indukovat tvorbu neutralizačních protilátek. Je však nepravděpodobné, že taková vakcína vedla ke sterilní imunitě, nezbytné pro prevenci vzniku s EBV souvisejících nádorů. Je možné, že zabrání rozvoji IM tím, že ovlivní počáteční replikaci viru a jeho rozšíření v těle při primoinfekci. Díky tomu by se omezila masivní odpověď cytotoxických lymfocytů na lytické antigeny a zmírnily by se projevy nemoci (10).

Vzhledem k novým a rozsáhlým poznatkům o specifických epitopech viru Epsteinova a Barrové pro cytotoxické lymfocyty je připravována vakcína s obsahem těchto peptidů, které mají navodit specifickou buněčnou imunitu. Potíže s množstvím variabilních alel lidských HLA genů a s proměnlivostí epitopů různých

kmenů EBV byly překonány pomocí „polytopní“ vakcíny, která by měla být vhodná pro více než 94 % osob. Ale ani tato vakcína nepovede ke vzniku sterilní imunity, ale očekává se, že bude mít účinky proti vzniku onemocnění vyvolaných EBV. Pro další výzkum je velice zajímavá možnost připravit i léčebně použitelnou vakcínu, která by vyvolávala, nebo podporovala, specifické imunitní reakce proti produktům latentních genů EBV, které se uplatňují při některých nádorech spojených s EBV (10).

Uvažujeme-li o vakcinaci, největším problémem je dosud malá znalost vnímavosti k nemocem, jež souvisejí s infekcí virem Epsteina a Barrové. Za vnímavou skupinu se považují EBV-séronegativní mládež, ale pouhá polovina nakažených touto infekcí onemocní infekční mononukleózou. Nejsou-li k dispozici aktuální poznatky o populaci a místech, kde by bylo vhodné vakcinaci zavést, pak není zcela jasné, o jak velkou skupinu osob se jedná.

Prevence vzniku infekční mononukleózy pomocí neutralizace nebo omezení replikace do těla vniklého EBV je založena na předpokladu, že o závažnosti nemoci má rozhodující vliv velikost počáteční infekční dávky viru. Tento předpoklad však nedávná studia vyvrátila, když po aplikaci stejně velké dávky EBV vznikl jeden případ IM a dvakrát došlo k subklinické sérokonverzi (10).

Abychom mohli očkovat osoby proti této infekci, která není považována za závažnou, je nutné použít vakcínu účinnou a bezpečnou. Je důležité prohlubovat znalosti o epidemiologii a patogenezi této choroby. Neobejdeme se bez zvířecího modelu. Velice nadějný zvířecí model představují makakové Rhesus, u kterých byl objeven EBV-podobný lymfokryptovirus, jež se u nich endemicky přirozeně vyskytuje. Po nákaze EBV se u nich projevují podobné příznaky pro IM s následnou latentní infekcí B-buněk a dále vylučování EB viru z orofaryngu, stejně jako je tomu u lidí. Zjišťuje se u nich také jeho nádorový potenciál. Právě tento zvířecí model by mohl pomoci překonat problémy infekce viru Epsteina a Barrové u nemocných i zdravých osob.

7. Statistické údaje o výskytu infekční mononukleózy v ČR

Infekční mononukleóza v ČR v letech 2001-2011 – relativně

Hlášený výskyt infekční mononukleózy v České republice v Epidatu v letech 2001-2010, na 100 000 obyvatel viz tab. 7.

Tab. 7: Relativní výskyt IM v ČR je uveden v letech 2001-2011

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Počet případů IM	26,5	26,29	25,91	26,3	25,05	23,46	22,35	24,58	22,34	20,64

Infekční mononukleóza v ČR v letech 2001-2010 – absolutně

Hlášený výskyt infekční mononukleózy v České republice v Epidatu v letech 2001-2010. Jedná se o absolutní výskyt. Data jsou předběžná.

Tab. 8: Absolutní výskyt IM v ČR je uveden v letech 2001-2011

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Počet případů IM	2710	2683	2644	2684	2564	2409	2306	2563	2338	2168

Infekční mononukleóza v ČR 2011, aktuální měsíc

Výskyt hlášené infekční mononukleózy v České republice za únor 2011. Porovnává se stejný měsíc v letech 2002-2010.

Tab. 9: Výskyt IM v ČR v únoru v letech 2001-2011

Rok	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Počet případů IM	232	196	258	244	220	220	233	218	233	145

Infekční mononukleóza v ČR 2011, kumulativně

Kumulativní nemocnost hlášené infekční mononukleózy v České republice za leden – únor 2011 v porovnání se stejným měsícem v letech 2002-2010.

Tab. 10: Kumulativní nemocnost IM v ČR v únoru v letech 2001-2011

Rok	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Počet případů IM	267	236	267	327	308	317	280	253	281	220

Výskyt infekční mononukleózy v jednotlivých krajích v ČR v roce 2009 na 100 000 obyvatel

Tab. 11: Výskyt IM v krajích v ČR v roce 2009

Kraj	Počet případů IM
Hl. m. Praha	198
Středočeský kraj	152
Jihočeský kraj	117
Plzeňský	90
Karlovarský	54
Ústecký	130
Liberecký	141
Královéhradecký	142
Pardubický	71
Vysočina	209
Jihomoravský	341
Zlínský	223
Olomoucký	150
Moravskoslezský	320

8. Závěr

Ve své bakalářské práci jsem se především snažila zachytit problematiku syndromu infekční mononukleózy, za jejímž vznikem stojí virus Epsteina a Barrové. Toto onemocnění lze popsat jako benigní, tedy nezhoubné, způsobené ve většině případů EBV. V několika parametrech je podobné některým malignitám. Jedná se však zpravidla o onemocnění reverzibilní a jen vyjimečně vede k vážným komplikacím či fatálnímu konci. Samotná povaha herpetických virů vede bohužel k celoživotnímu nosičství a k jejich perzistenci v organismu. Může dojít ke znovuvzplanutí infekce pod jiným chorobným obrazem, hlavně u osob, které trpí narušenou imunitou, ať už vrozenou či získanou. Současné výzkumy se díky tomu neobejdou bez detailního imunologického výzkumu. V tomto ohledu se intenzivně celosvětově bádá a zdá se, že zanedbatelné nejsou ani geneticky fixované odchylky imunitního systému.

Co se týká terapie, neúčinněji zabírají kortikoidy spolu s dodržováním ústavního režimu, klidu a diety, především objevují-li se vážné komplikace. Někteří imunologové s touto terapií souhlasí, jiní tento přístup nedoporučují, ovšem klinici zatím nemají jiný účinný antiflogistický lék. V budoucnu je možné očekávat podávání antivirových léků, které by účinně zasáhly v replikační fázi *in vivo*.

Dále jsem se pokusila nastínit i jiné choroby způsobené virem Epsteina a Barrové, které se objevují zřídka, ale můžeme se s nimi setkat. Uvedla jsem jejich základní charakteristiku.

Herpetické infekce stále zůstávají důležitými chorobami, a to i přes pokroky, které byly v posledních letech uskutečněny v jejich diagnostice i terapii. I nadále si tato problematika vyžaduje značnou pozornost ve světě virologickém i imunologickém.

Použitá literatura:

1. GOPFERTOVÁ, Dana; PAZDIORA, Petr; DÁŇOVÁ, Jana;. *Epidemiologie infekčních nemocí*. 1. vydání. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Karolinum, 2003. 230 s. ISBN 80-246-0452-3
2. GREENWOOD, David a kolektiv. *Lékařská mikrobiologie*. 1. vydání. 1999. 686 s. ISBN 80-7169-365-0
3. HAVLÍK, Jiří a kolektiv. *Infektologie*. 2. vydání. Praha: Avicenum, 1990. 377 s. ISBN 80-201-0062-8
4. JANŮ, Luboš. *Chronický únavový syndrom*. 1. vydání. Praha: Triton, 2003. 11 s. ISBN: 80-7254-416-0
5. KOUBA, Karel a kolektiv. *Infekční mononukleóza*. 1. vydání. Praha: Avicenum, 1988. 252 s.
6. SCHINDLER, Jiří. *Mikrobiologie*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2010. 224 s. + 24 s. barevné přílohy. ISBN: 978-80-247-3170-4
7. AMBROŽOVÁ, Helena. Infekční mononukleóza. *Postgraduální medicína*, 2009, roč. 11, č. 6, s. 24-27 příl. . ISSN 1212-4184.
8. HEJNAR, Petr. Nepřímá diagnostika lymfské boreliózy a infekce virem Epstein-Barrové. *Interní medicína*, 2001, roč. 3, č. 8, s. 355-357. ISSN 1212-7299
9. KLEINEROVÁ, Jana. Infekční mononukleóza. *Medicína pro praxi*, 2008, roč. 5, č. 10, s. 372-374. ISSN 1214-8687
10. MACSWEEN, Karen F.; CRAFTORD, Dorothy H. *Epstein-Barr virus – recent advances*. The Lancet infections diseases. March 2003, Vol. 3. P. 131-138
11. MRZENA, Bohuslav. Chronický únavový syndrom. *Causa subita*, 2007, roč. 10, č. 7, s. 178

12. NOUZA, Martin. Role viru Epsteinova a Barrové v soužití s člověkem. *Zdravotnické noviny*, 2000, roč. 49, č. 34, s. 3. ISSN 0044-1996

Webové zdroje:

13. *Genetika – Váš zdroj informací o genetice*. [online]. [cit. 2011-01-25]. Dostupné z: <http://genetika.wz.cz/viry.htm>

14. *Přítomnost protilátek v různých stádiích infekce*. [online]. [cit. 2011-02-21]. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/>

15. *Schéma virionu herpetického viru*. [online]. [cit. 2011-02-05]. Dostupné z: http://expasy.org/viralzone/all_by_species/185.html

16. *Státní zdravotní ústav*. [online]. [cit. 2011-03-04]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>

17. *Virus*. [online]. [cit. 2011-02-03]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Viry>

