

Klinický význam vírusu Epstein-Barrovej

RNDr. Daniela Hučková, RNDr. Katarína Kollárová

Medirex, a. s., Bratislava

Typickým prejavom infekcie vírusom Epstein-Barrovej (EBV) je infekčná mononukleóza. Ochorenie je spojené s výrazným oslabením obranyschopnosti organizmu, najmä v oblasti bunkovej imunity. U osôb s funkčnou poruchou bunkovej imunity sa môže chronická aktívna infekcia EBV spolupodieľať na vzniku rôznych autoimunitných procesov (reumatoidná artritída, proliferatívna lymfocytóza, hemofagocytárny syndróm). U týchto pacientov je vhodné v rámci diferenciálnej diagnostiky doplniť i sérologické vyšetrenie na EBV. Vírus sa u pacientov s ťažkým imunodeficitom/immunosupresiou dáva do súvislosti s rizikom rozvoja lymfoproliferatívnych ochorení až malígnych lymfómov (Hodgkinova choroba, lymfómy B-, T- a NK-bunkového pôvodu). U imunokompetentných osôb je toto riziko minimálne, avšak výnimočne môže ochorenie vzniknúť pri súčasnom pôsobení viacerých nepriaznivých faktorov (vplyv vonkajšieho prostredia, respektíve genetická predispozícia).

Kľúčové slová: vírus Epstein-Barrovej, laboratórna diagnostika, primárna infekcia, sekundárna infekcia, terapia

The clinical relevance of Epstein-Barr virus

Epstein-Barr virus (EBV) infection is typically manifested as an infectious mononucleosis. The disease is associated with significant impairment of the host immunity, the cellular immunity in particular. The chronic active EBV infection may participate in the formation of a variety of autoimmune processes in individuals with malfunction of cellular immunity (rheumatoid arthritis, proliferative lymphocytosis, hemophagocytic syndrome). Therefore, the differential diagnosis of these clinical problems should include EBV serological tests. The risk of developing lymphoproliferative disorders and malignant lymphomas has been associated with EBV infection in patients with severe immunodeficiency/immunosuppression (Hodgkin's disease, lymphomas of B-, T- and NK-cell origin). The risk of initializing these processes in immunocompetent individuals is minimal, but exceptionally, the disease may arise in the superposition of several unfavourable factors (environmental influences, a genetic predisposition).

Key words: Epstein-Barr virus, laboratory diagnosis, primary infection, secondary infection, therapy

NewsLab, 2016; roč. 7(2): 84–88

Vírus Epstein-Barrovej

Vírus Epstein-Barrovej (EBV) patrí medzi ľudské herpetické vírusy (niekedy označovaný ako ľudský herpesvírus 4, HHV-4). Ľudský jedinec je jediným prirodzeným hosťom. EBV sa vyskytuje sporadicky alebo v malých epidémiách v detských kolektívach a má relatívne nízku kontagiozitu. Napriek tomu je zamorenosť populácie extrémne vysoká. Ide o ubikvitárne rozšírený vírus s výskytom viac ako 90 % v dospeljej populácii. Zvýšená transmisia vírusu je v dôsledku inaparentnej formy primárnej EBV infekcie, respektíve viacerých reaktivácií počas života hostiteľa (1, 2).

EBV je už niekoľko desaťročí predmetom intenzívneho záujmu odbornej verejnosti na celom svete. Ide o komplexný vírus s onkogénnym potenciálom, ktorý sa spája so širokým spektrom klinických prejavov. V snahe nájsť nové spôsoby liečby ochorení asociovaných s EBV infekciou sa v laboratóriách detailne študujú biologické a patogenetické vlastnosti tohto a iných gamaherpesvírusov (herpesvírus Kaposiho sarkómu, myšiaci gamaherpesvírus 68) (1, 2, 3).

Epidemiológia

Prameňom nákazy je chorý jedinec alebo bezpríznakový nosič vírusu. EBV sa prenáša intímny kontaktom, najmä slinami a krvou, ale je možné infikovať sa aj krvnou transfúziou, pri transplantácii kmeňových krvotvorných buniek, orgánov, prípadne intrauterinne alebo pohlavným stykom (4, 5).

Ochorenie vyvolané infekciou EBV nie je preventabilné očkovaním a nie sú k dispozícii ani iné hromadné preventívne opatrenia na zabránenie prenosu EBV (4).

Primárna infekcia

Vírusom Epstein-Barrovej sa väčšina populácie nakazí už v ranom detstve, respektíve v adolescentnom veku. Inkubačná lehota obyčajne trvá 4 až 6 týždňov. Po infekcii vnímavého jedinca EB vírusom cez orofaryngeálny kompartment dochádza v bunkách nosohltana, slinných žliaz a lymfatického tkaniva mandlí k prvotnému pomnoženiu EBV. Vírus je potom krvnou cestou diseminovaný do celého tela, v ktorom v rámci lymfatického tkaniva vstupuje a následne transformuje najmä B-lymfocyty. EBV aktivuje indukciu ich rastového programu a diferenciácie na pamäťové B-bunky. Infikované pamäťové B-bunky sú uvoľnené do periférnej krvi, v ktorej sú rozoznávané a likvidované najmä špecifickými cytotoxickými T-lymfocytmi. Počet infikovaných B-buniek postupne klesá, avšak nikdy nie sú eliminované úplne všetky. Lytická fáza EBV infekcie postupne prechádza do latentnej. Počet produkovaných antigénov EBV je výrazne redukovaný, čo uľahčuje únik pred účinkami imunitného systému. EBV dlhodobo prežíva v pamäťových B-bunkách (možno i v epiteliálnych bunkách) vo forme epizomálnej DNA, no predpokladá sa aj možnosť integrácie vírusového genómu do DNA hosťiteľskej bunky (4, 6).

Latentná infekcia a reaktivácia

Prvotná akútna infekcia prechádza do štádia latencie. Ide o štádium perzistentnej vírusovej infekcie bez aktívnej produkcie vírusu. V prípade, že sa infikovaný leukocyt dostane do prostredia, v ktorom má dostatok signálov na aktiváciu a diferenciaciu, latentná infekcia je v ňom prerušená. Vírus sa začne množiť a infikovať ďalšie leukocyty. Tento proces nastáva napríklad v prostredí zápalu v dôsledku iného akútneho ochorenia (napríklad chrípky), iných chronických ochorení (autoimunitné poruchy, nádorové ochorenia, diabetes), u starších jedincov alebo pri podávaní určitých druhov liekov, keď je činnosť imunitného systému oslabená. Najčastejšie k reaktivácii vírusu dochádza v lymfatických uzlinách horných dýchacích ciest, odkiaľ býva spravidla vylučovaný do slín a slizničných sekrétov, prostredníctvom ktorých sa vírus šíri v populácii. K reaktivácii dochádza i u zdravých ľudí bez sprievodných príznakov ochorenia. Reaktivácia vírusu je neustále potláčaná činnosťou imunitného systému cieľným rozpoznávaním a rýchlou likvidáciou buniek, v ktorých sa EBV začal množiť. Produktívna fáza infekcie sa následne zastaví a nastolí sa rovnováha medzi vírusom a hositeľom formou latencie. EBV takto perzistuje v svojom hositeľovi do konca života (6).

Klinická manifestácia EBV infekcie

Primárne EBV infekcie najčastejšie prebiehajú u detí a mladých dospelých. U detí býva priebeh infekcie zväčša inaparentný, u adolescentov a mladých dospelých môže infekcia prebiehať bezpríznakovo, s miernymi nešpecifickými príznakmi alebo najčastejšie formou infekčnej mononukleózy.

Ťažkosti spojené s reaktiváciou EBV alebo chronickou perzistentnou infekciou sú častejšie prítomné u pacientov s oslabenou imunitnou odpoveďou (primárne, sekundárne).

Infekčná mononukleóza (IM)

U mladých dospelých je typickým prejavom infekcie – infekčná mononukleóza, pseudomembranózna angína s krčnou lymfadenitídou. V akútnom štádiu má pacient zväčšené lymfatické uzliny, býva pozorovaná malátnosť, únava, nevoľnosť, horúčka, zväčšená slezina a pečeň, prípadne opuch očných viečok, respektíve celej tváre. V krvnom obraze je zvýšené množstvo leukocytov (50 %), pričom minimálne 10 % z nich má atypický tvar (veľké CD8+ cytotoxické T-lymfocyty s bazofilnou cytoplazmou a excentricky uloženým jadrom) (1). Zároveň bývajú zvýšené pečeňové testy (obyčajne nie viac ako desaťnásobok referenčných hodnôt).

Pri liečbe antibiotikami príznaky neustupujú a môžu sa objaviť alergické reakcie (prechodná hypersenzitivita na penicilínové deriváty). Ochorenie môže prebiehať i bez angíny, len so zdurením uzlín alebo ako horúčkové ochorenie s nápadnou splenomegáliou. Akútna fáza ochorenia trvá v priemere asi 16 dní a potom postupne odznieva. V diferenciálnej diagnostike je vhodné vyšetrenia doplniť o kultiváciu z výteru tonzíl, ASLO a anti-DN-ázu B, vzhľadom na to, že na tonzilitide pri IM sa často etiologicky podieľa *Streptococcus pyogenes* (6, 7).

IM býva spojená s výrazným oslabením obranyschopnosti organizmu, najmä v oblasti bunkovej imunity. U normálne reagujúcich jedincov je imunosupresívny vplyv EBV infekcie dočasný. Pri klinicky zjavných prejavoch ochorenia býva IM sprevádzaná dlhým obdobím rekonvalescencie (obyčajne

niekoľko mesiacov), pre ktoré je charakteristické nižšia výkonnosť organizmu, zvýšená únava, zvýšená náchylnosť na iné infekcie alebo alergické reakcie (7, 8).

Z komplikácií sa ako najzávažnejšou javí dychová nedostatočnosť spôsobená zúžením dýchacích ciest zdureným lymfatickým tkanivom. Veľmi časté je poškodenie pečene a asi u 5 % chorých sa vyskytuje zvýšená bilirubinémia (častejšie u dospelých jedincov). Vzácnjšími komplikáciami sú: myokarditída, prechodný útlm krvotvorby, hemolytická anémia, ruptúra sleziny, neurologické komplikácie (encefalitída, polyradikuloneuritída), očné komplikácie, a to i bez klinického obrazu IM (7).

Významnou skutočnosťou pre prax je, že pacienti po prekonaní akútnej EBV infekcie sú dočasne imunokompromitovaní, hlavne v oblasti bunkovej imunity, v dôsledku čoho:

- sú náchylnejší hlavne na vírusové a mykotické infekcie,
- u pacientov s precitlivosťou včasného typu môže byť mylná negativita kožných testov.

Boli opísané sporadické prípady pacientov, u ktorých sa príznaky IM vrátili pred koncom akútneho ochorenia. Takéto rekurentné alebo „sekundárne“ prípady IM po odznení akútneho štádia sa však len veľmi zriedka podarí dokumentovať laboratórnymi testami svedčiacimi o aktívnej EBV infekcii.

Chronická aktívna infekcia

U niektorých jedincov sa po odznení akútneho štádia EBV infekcie postupne rozvíja chronická aktívna EBV infekcia (4, 6, 9, 10, 11). Ide o vzácnu poruchu, ktorá je definovaná tromi charakteristikami:

- klinické príznaky IM (subfebrilita, únava, faryngitída, lymfadenopatia, bolesti kĺbov) prítomné viac ako 6 mesiacov, spojené s pozitívou protilátok proti antigénom lytickej fázy,
- histologický dôkaz orgánového postihnutia (intersticiálna pneumónia, hepatitída, hypoplázia kostnej drene),
- histologický nález EBV DNA v tkanivách.

Chronický únavový syndróm (CFS – chronic fatigue syndrome)

V minulosti sa chronická EBV infekcia zvažovala ako jedna z možných príčin CFS. V súčasnosti sa odborníci prikláňajú k názoru, že ide o komplexnú poruchu organizmu vyvolanú pravdepodobne viacerými spúšťačmi (infekcie, porucha imunitného systému, nutričné deficiencie, stres, nízky krvný tlak). Diagnostika CFS je náročná. Únava býva častým príznakom viacerých ochorení, preto je potrebné v rámci diferenciálnej diagnostiky vykonať širokú škálu testov, aby sa zistila pravá príčina zdravotných ťažkostí. Problémom môže byť interpretácia vysokých hladín protilátok proti EBV a iným ubikvitárnym infekčným patogénnym mikroorganizmom, ktoré súvisia s celkovou aktiváciou imunitného systému charakteristickou pre CFS. Častá reaktivácia EBV a ďalších latentných vírusov je pravdepodobne nežiaducou záťažou, ktorá môže základné ochorenie zhoršovať. Jediná možnosť, ako tomu zabrániť, je snaha o obnovenie rovnováhy imunitného systému, ku ktorej pri CFS samovoľne nedochádza (6, 9, 12).

EBV a autoimunitné choroby

Autoimunitné ochorenia tvoria veľkú skupinu chorôb, pri ktorých je príčinou patologického procesu autoreaktivita imunitného systému proti

vlastným tkanivám organizmu. Príčina vzniku týchto chorôb je doteraz neobjasnená, avšak predpokladá sa, že genetické predispozície a vplyvy vonkajšieho prostredia sa môžu spolupodieľať na incidencii a rozvoji týchto ochorení. EBV infekcia sa považuje za jeden z mnohých možných spúšťačov autoimunitného procesu. EBV vyvoláva perzistentnú infekciu s úsporným programom latencie v pamäťových B-bunkách, čo umožňuje vyhnúť sa účinkom imunitnému dohľadu. Vírus produkuje viaceré imunomodulačné proteíny a má k dispozícii aj iné mechanizmy, ktoré môžu za určitých podmienok viesť k chronickej aktivácii imunitného systému, častým reaktiváciám EBV a tvorbe polyreaktívnych protilátok. Tieto procesy sa javia ako kritické pre navodenie rôznych imunopatologických stavov (reumatoidná artritída, lupus erythematosus, Crohnova choroba, roztrúsená skleróza, proliferatívna lymfocytóza, hemofagocytárny syndróm), najmä u osôb s funkčnou poruchou bunkovej zložky imunity. Navyše, pri liečbe týchto ochorení môžu podávané imunosupresívne látky ovplyvniť účinnosť imunitného dozoru nad latentnou infekciou, v tom prípade môže byť i reaktivácia vírusu spojená s príznakmi ochorenia. U pacientov bývajú pozorované zvýšené hladiny protilátok proti niektorým EB-vírusovým antigénom, znížená T-bunková odpoveď proti EBV a zvýšená nálož EBV DNA. Pre diagnostiku je prínosný najmä priamy dôkaz vírusu (6, 13).

Ochorenia súvisiace s onkogénnym potenciálom EBV

EBV proteíny latencie sú už dlhšie známe pre svoj onkogénny potenciál. Vírus sa dáva do súvislosti s viacerými lymfoproliferatívnymi poruchami, ktoré varírujú od benígnych ochorení až po agresívne malígne neoplázie. V súčasnosti sú opísané tri hlavné (pre hostiteľa nepriaznivé) typy latencie EBV, ktoré sa líšia v spektre exprimovaných antigénov a type vyvolaného ochorenia (štvrtý typ latencie je u zdravých osôb).

Infekcia EB vírusom sama o sebe nestačí, aby vyvolala zhubné ochorenie, často sa však dáva do súvislosti s niektorými druhmi lymfómov a neoplázií (Burkittov lymfóm endemický, Hodgkinov lymfóm asociovaný s AIDS, non-Hodgkinov lymfóm mozgu asociovaný s AIDS, periférny T-bunkový lymfóm, extranodálny NK-/T-lymfóm, PTLD, niektoré typy karcinómu nosohltana, zažívacieho traktu a zriedka i karcinómu prsníka). Diagnostika EBV v súvislosti s nádorovými ochoreniami je vo všeobecnosti málo prínosná. Prítomnosť EBV v nádorových bunkách nemá väčšinou žiadny vplyv na diagnózu alebo prognózu choroby. Výnimkou je karcinóm nosohltana, pri ktorom môže vzostup hladiny IgA proti EA (early antigen) signalizovať relaps ochorenia (1, 2, 4, 6, 14, 15).

Posttransplantačná lymfoproliferatívna choroba (PTLD)

Ide o polyklonálnu alebo monoklonálnu proliferáciu lymfoidného tkaniva, ktorá sa vyskytuje po transplantáciách solídnych orgánov alebo hematopoetických kmeňových buniek. Incidencia PTLD závisí od viacerých faktorov, ako sú napríklad vek pacienta, anti-EBV sérostatus donora a recipienta pred transplantáciou, typ transplantovaného orgánu, miera zhody darcu a príjemcu v HLA systéme, typ a intenzita imunosupresie. Frekvencia PTLD varíruje v rozmedzí cca 1 – 30 %, hoci pri výraznej T-bunkovej deplícii môže byť incidencia PTLD ešte vyššia. Ochorenie môže byť spojené s príznakmi ako pri IM až po rozvoj monoklonálnych a monomorfných lymfómov (4, 14).

Lymfoproliferatívny syndróm viazaný na chromozóm X

Mutácia v géne kódujúcom molekulu SAP (SLAM-associated protein; SLAM – signaling lymphocyte activation molecule) (1, 4). Ide o vrodené ochorenie viazané na X-chromozóm, postihujúce chlapcov, ktorí sú až do prvého kontaktu s vírusom EBV zdraví. Infekcia EBV môže u nich vyústiť do troch stavov:

- ťažká až fatálna IM (58 %),
- lymfoproliferatívny syndróm (30 %),
- dysimunoglobulinémia až hypogamaglobulinémia (30 %).

Laboratórna diagnostika

Laboratórny dôkaz u imunokompetentných osôb sa opiera hlavne o stanovenie špecifických protilátok proti EBV imunoserologickými metódami. Molekulárno-biologické metódy sú vhodné predovšetkým pre imunosuprimovaných pacientov a pri vyššie uvedených komplikáciách spojených s aktívnou EBV infekciou.

V diagnostike infekčnej mononukleózy sa v menšej miere využíva kvantitatívne stanovenie heterofilných protilátok. Ich vznik indukujú neoantigény v bunkovej membráne transformovaných B-lymfocytov s EBV. Z metodického hľadiska ide o Paul-Bunnelovu reakciu (aglutinácia s baraniami erytrocytmi), IM test (aglutinácia s konskými erytrocytmi) a Ericsonov test (OCH test, hemolýza hovädzích erytrocytov v nadbytku komplementu). Testy sú ekonomicky nenáročné a pri jednoznačnej pozitívite sú prínosom pri stanovení diagnózy. V tomto prípade nie je potrebný dôkaz špecifických protilátok. Limitáciou stanovenia heterofilných protilátok je fakt, že nemusia byť prítomné v dostatočnej hladine pri prebiehajúcej EBV infekcii, a to nielen u malých detí, ale i adolescentov. Pri diagnostike EBV u dospelých nebývajú metódou voľby (7, 8). Pri jednoznačnom klinickom obraze infekčnej mononukleózy (výnimka deti do 4 rokov) sa volí vyšetrovanie heterofilných protilátok. Pri nejednoznačnom klinickom obraze je potrebná kombinácia heterofilných protilátok so špecifickými testami. U pacientov so sekundárnou imunodeficienciou sa sérologický obraz vymyká typickým nálezom.

Stanovenie špecifických protilátok proti EBV (metódami EIA, CLIA) umožňuje:

1. zistiť, či sa vyšetrovaný pacient už s infekciou stretol, alebo či je séro-negatívny (t. j. vnímavý k primárnej infekcii),
2. ak je séropozitívny, či ide o aktívnu infekciu, alebo latentnú,
3. v prípade aktívnej infekcie rozlíšiť primárnu infekciu od reaktivácie.

V rámci sérologického vyšetrovania je nutné vykonať súbor niekoľkých testov, v ktorých sa stanovujú rôzne druhy protilátok proti niekoľkým diagnosticky dôležitým vírusovým antigénom. Niektoré protilátky sa tvoria pri prvom kontakte s vírusom a následne pretrvávajú celý život (tzv. anamnestické protilátky, napríklad IgG proti vírusovému kapsidovému antigénu – VCA). Iné protilátky sa tvoria prechodne ako odozva na aktívnu infekciu (primárna infekcia alebo reaktivácia vírusu), napríklad protilátky v triede IgM alebo IgA proti VCA, alebo IgG proti včasnému antigénu (EA). IgG proti nukleárnemu antigénu EBV (EBNA 1) sa tvorí po primárnej infekcii oneskorene (obyčajne v 2. až 5. mesiaci po infekcii, výnimočne až v 6. až 12. mesiaci) a používa sa na rozlíšenie primárnej infekcie od reaktivácie. Pri primárnej infekcii sa spravidla tvoria špecifické IgM a IgA vo vysokej

hladine a často pretrvávajú ešte niekoľko týždňov, respektíve mesiacov po odznení ochorenia. Pri reaktivácii EBV dosahujú tieto protilátky len nízke hladiny, alebo sa vôbec netvoria. Naopak, nakoľko je reaktivácia vírusu najčastejšie bezpríznaková, môžeme tieto protilátky (najmä IgG proti EA alebo IgA proti VCA) náhodne zachytiť u zdravých jedincov (1, 4, 6, 16).

Reaktivácia mnohých herpetických vírusov vrátane EBV je bežným javom v gravidite, v súvislosti s prirodzeným oslabením bunkovej imunity. Riziko prenosu infekcie na plod je však vo väčšine prípadov zanedbateľné (5).

Laboratóriá majú možnosť použiť rôzne algoritmy dôkazu protilátok proti EBV. Naše pracovisko stanovuje protilátky v dvoch modeloch:

1. protilátky proti celovirionovému antigénovému komplexu metódou ELISA (VCA, EA a EBNA-1 súčasne) v triede IgM, IgG, IgA, doplnené o anti-EBNA1 IgG (metóda CLIA),
2. protilátky proti VCA metódou CLIA v triede IgM, IgG a anti-EBNA 1 IgG, vo vybraných prípadoch doplnené o stanovenie protilátok triedy IgA proti celovirionovému antigénovému komplexu (metóda ELISA).

Algoritmus sérologických testov v súčasnosti v mnohých prípadoch umožňuje laboratórnemu pracovníkovi interpretáciu výsledku a určenie štádia infekcie z vyšetrenia jednej vzorky (tabuľka 1).

Ak je potrebné posúdiť významné zmeny v protilátkovej aktivite, vyšetrenie druhej vzorky pri sledovaní IgM je vhodné minimálne o 5 – 10 dní, pri sledovaní IgG o 2 – 3 týždne, respektíve podľa odporúčania laboratória.

Výsledok sérologického vyšetrenia musí byť hodnotený v súvislosti s klinickým stavom pacienta a s výsledkami iných laboratórných vyšetrení. Stanovenie samotných anti-EBV IgM nestačí na dôkaz primárnej či rekurentnej infekcie, možná je aj heterotypická imunitná odpoveď vplyvom inej prebiehajúcej infekcie (napríklad CMV, iné herpetické vírusy, borélie, vírus parotitídy, vírus rubeoly, vírus hepatitídy A) (1, 4, 6, 16).

Dôkaz EBV DNA (metóda PCR). Význam priamej DNA diagnostiky spočíva predovšetkým pri diagnostike lymfoproliferatívnych ochorení u imunodeficientných pacientov, chronických aktívnych EBV infekciách, neurologických komplikáciách spojených s EB vírusovou infekciou, monitorovaní reakcie na liečbu.

Kvalitatívne metódy detekcie EBV DNA majú nízku prediktívnu hodnotu, preto sa v súčasnosti odporúčajú metódy kvantitatívnej PCR, ktorej výsledky sú prínosné v prípade, že sú interpretované v súvislosti s výsledkami sérologických vyšetrení (s výnimkou ťažko imunosuprimovaných pacientov) a s ohľadom na klinický stav pacienta.

Pri interpretácii výsledku vyšetrenia je potrebné mať na zreteli prirodzenú prítomnosť latentného alebo asymptomaticky vylučovaného vírusu v určitých kompartmentoch. EBV a prechodne i CMV, HHV6 alebo HHV7 možno citlivou metódou dokázať i u zdravých asymptomatických jedincov. Na účely diagnostiky či monitorovania infekcie je preto nevyhnutné kvantitatívne stanovenie hladín týchto vírusov v krvi, prípadne sledovanie ich dynamiky.

Špecifické miesto v priamej diagnostike má dôkaz EBV v lymfoproliferatívnych ložiskách, optimálnym vyšetrením je metóda založená na imunohistochemickom dôkaze vírusovej latentnej RNA v biopsii pomocou hybridizácie *in situ* so značenými fluorescenčnými sondami. Toto vyšetrenie je dostupné len na špecializovaných patologicko-anatomických pracoviskách (4, 6, 16, 17, 18, 19).

Tabuľka 1. Interpretácia výsledkov sérologického vyšetrenia proti EBV

IgG	IgM	anti-EBNA 1 IgG	Interpretácia výsledkov
negatívne	negatívne	–	EBV senzitívny pacient
hraničné alebo pozitívne	negatívne	pozitívne	EBV infekcia prekonaná v minulosti
hraničné alebo pozitívne	hraničné alebo pozitívne	negatívne	prebiehajúca EBV infekcia
hraničné alebo pozitívne	hraničné alebo pozitívne	pozitívne	polyklonálna IgM odpoveď alebo v minulosti prekonaná EBV infekcia s pretrvávajúcimi IgM
negatívne	hraničné	–	vhodné je vyžiadať si ďalšiu vzorku na vyšetrenie
vysoko pozitívne	pozitívne IgA	pozitívne	chronická perzistujúca EBV infekcia alebo reaktivácia vírusu

Terapia a profylaxia

Liečba infekčnej mononukleózy je symptomatická a obvyčajne zahŕňa podávanie antipyretík, analgetík, dodržiavanie pečenej diéty, avšak s dostatočným prísunom tekutín a živín a obmedzenie fyzicky náročných aktivít. Antivirotiká, ktoré sa používajú pri liečbe iných herpetických vírusov (napríklad acyklovir), pôsobia na EBV iba v určitej fáze životného cyklu, keď prebieha replikácia vírusovej DNA v infikovanej bunke. Ochorenie spôsobené EBV však nesúvisí len s množením vírusu, ale aj s množením latentne infikovaných buniek, na ktoré antivirotiká nepôsobia. Preto nemá aplikácia antivirotik pre liečbu zásadný význam. V prípade potreby sa aplikuje symptomatická liečba a pri bakteriálnej superinfekcii antibiotiká s výnimkou aminopenicilínov a kotrimoxazolu. Na potlačenie anaeróbnej flóry sa osvedčil metronidazol. Pri obštrukcii horných dýchacích ciest je nevyhnutná intervencia kortikosteroidmi (4, 6).

Z novších terapeutických postupov sa najmä v súvislosti s PTLD skúša podávanie monoklonálnych protilátok (anti-CD19, anti-CD20, anti-CD21 a anti-CD24), intravenózneho imunoglobulínu, EBV-špecifických cytotoxických T-lymfocytov a multimodálne prístupy.

Ďalšie štúdie sa zameriavajú na výskum nových látok vrátane liečiv ovplyvňujúcich miRNA, EBV vakcín, špecifických inhibítorov pre EBV signálne molekuly a kombinácie indukcie lytickej fázy EBV infekcie a anti-EBV chemoterapeutík (20, 21, 22, 23).

Literatúra

1. Rajčáni J, Čiampor F. *Lekárska virológia*. Bratislava: Veda; 2006: 574.
2. Čipková-Jarčušková J, Mistríková J. Vírus Epstein a Barrovej: jeden z najrozšírejších vírusov v dospeljej ľudskej populácii. *Slovenský lekár*. 2013;23(3):55–65.
3. Čipková-Jarčušková J, Chalupková A, Hrabovská Z, et al. Biological and pathogenetic characterization of different isolates of murine gammaherpesvirus 68 (MHV-68) in the context of study of human oncogenic gammaherpesviruses. *Acta Virol*. 2013;57(2):105–12.
4. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):193–209.
5. Eskild A, Bruu AL, Stray-Pedersen B, et al. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112:1620–1624.
6. Roubalová K. *Co je EB-vírus a jaký má vztah k lidským nemocem* [online]. Available from: <<http://www.alergieimunita.cz/2012/05/08/co-je-eb-virus-a-jaky-ma-vztah-k-lidskym-nemocem/>>. Updated April 2, 2014.

7. Hučková D. Laboratórna diagnostika vírusových ochorení, B6/1-52. In: Gajdošík J, Moro M, eds. *Diagnostika a liečba infekčných ochorení v ambulatnej praxi*. Raabe; 2009: 1342.
8. Roubalová K. Laboratórná diagnostika herpetických virů. *Med. Pro Praxi*. 2010;7(5):241–244.
9. Pizzigallo E, Racciatti D, Gorgoretti V. EBV Chronic Infections. *Medit J Hemat Infect Dis*. 2010;2(1):e2010022.
10. Petrova M, Kamburov V. Epstein-Barr virus: Silent companion or causative agent of chronic liver disease? *World J Gastroenterol*. 2010;16(33):4130–4134.
11. Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci*. 2012;343(6):483–9.
12. Centers for Disease Control and Prevention: *Chronic Fatigue Syndrome (CFS)* [online]. Available from: <<http://www.cdc.gov/cfs/general/index.html>>.
13. Holck Draborg A, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;535738.
14. Ok CY, Li L, Young KH. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015;47:e132. doi:10.1038.
15. Čižmár A, Predný J, Hučková D, et al. Infekcia vírusom Epsteina-Barrovej asociovaná s hemofagocytujúcou lymfocytózou. *Klinická mikrobiológia a infekčná lekársť*. 2002;8(4):177–181.
16. Gulley ML, Tang W. Laboratory Assays for Epstein-Barr Virus-Related Disease. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2008;10(4):279–292.
17. Stuhlmann-Laeisz C, Oschlies I, Klapper W. Detection of EBV in reactive and neoplastic lymphoproliferations in adults – when and how? *J Hematopathol*. 2014;7:165–170.
18. Visco C, Falisi E, Young KH, et al. Epstein-Barr virus DNA load in chronic lymphocytic leukemia is an independent predictor of clinical course and survival. *Oncotarget*. 2015;6(21):18653–18663.
19. Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr Viral Load Assays to Diagnose, Monitor, and Prevent Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Clin. Microbiol*. 2010;23(2):350–366.
20. Breton CS, Nahimana A, Aubry D, et al. A novel anti-CD19 monoclonal antibody (GBR 401) with high killing activity against B cell malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 2014;7:33. Breton CS, Nahimana A, Aubry D, et al. A novel anti-CD19 monoclonal antibody (GBR 401) with high killing activity against B cell malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*. 2014;7:33. doi:10.1186/1756-8722-7-33.
21. Kuehnle I, Huls MH, Liu Z, et al. CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2000;95(4): 1502–5.
22. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, et al. Anti-B-Cell Monoclonal Antibody Treatment of Severe Posttransplant B-Lymphoproliferative Disorder: Prognostic Factors and Long-Term Outcome. *Blood*. 1998;92(9):3137–47.
23. Khanna R, Smith C. Cellular immune therapy for viral infections in transplant patients. *Indian J Med Res*. 2013;138(5):796–807.



RNDr. Daniela Hučková

Medirex, a. s.

Galvaniho 17/C, 820 16 Bratislava

daniela.huckova@medirex.sk

BIOG

MEDICÍNSKA TECHNIKA

Spoločnosť Bio G, spol. s r.o., poskytuje od roku 1995 vysokokvalifikované obchodné a servisné služby najmä v oblasti laboratórnej medicíny, podporené kompletným odborným poradenstvom. Svoje obchodné aktivity spoločnosť Bio G, spol. s r.o., doplnila o ponuku diagnostických testov a prístrojov pre ambulantných detských lekárov rôznych špecializácií, všeobecných a odborných lekárov. Z našej ponuky Vám radi dodáme:

- Glukomer
testovanie kapilárnej glykémie (odber z prsta)



- Močové prúžky a prístroj na ich vyhodnotenie.
Chemické stanovenie glukózy, bilirubínu, urobilinogénu, ketónov, proteínov, erytrocytov, leukocyto, pH, dusitanov, špecifickej hmotnosti a kyseliny askorbovej v moči.



- Multifunkčný prístroj na vyšetrenie CRP a INR z kapilárnej krvi a na kvantitatívne stanovenie hemoglobínu v stolici



- Prístroj na vyšetrenie hemoglobínu a hematokritu z kapilárnej krvi

