

Klinički centar, Novi Sad
Klinika za infektivne bolesti

Stručni članak
Professional article
UDK 616.988.55-036.1

HRONIČNA INFEKTIVNA MONONUKLEOZA

CHRONIC INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Snežana BRKIĆ, Jovana JOVANOVIĆ i Tomislav PREVEDEN

Sažetak - Cilj našeg istraživanja bio je praćenje subjektivnih, objektivnih, laboratorijskih i seroloških pokazatelja posle akutne infektivne mononukleoze radi otkrivanja eventualnih hroničnih formi bolesti. Opservirano je 100 bolesnika posle akutne bolesti, koji su kontrolisani ukupno 2 godine, svakih 6 meseci. Osim anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih nalaza kompletne krvne slike i hepatograma rađeno je 5 klasičnih komercijalnih ELISA testova: IgM EBVCA, IgG EBVCA, IgG EBNA, IgG EBVEA i IgA EBVEA. Iako su umor i malaksalost bile najčešće tegobe bolesnika, na kontroli posle 6 meseci nije nađena statistički značajna razlika u frekvenciji pojedinih tegoba na kontrolama. Isto je utvrđeno za objektivni nalaz pacijenata. Nisu registrovani poremećaji u kompletnoj krvnoj slici, niti u nalazima iz biohemijskog sindroma jetre, a koji bi korelirali sa serološkim nalazima u smislu potvrde hronične mononukleoze. Četiri pacijenta sa višestruko povišenim aminotransferazama naknadno su dijagnostikovani kao 2 slučaja hepatitisa A i dve adenovirusne lezije jetre. Nije registrovan nijedan slučaj hronične mononukleoze. Kod dva pacijenta kod kojih nije došlo do formiranja IgG EBNA antitela ni posle 6 meseci od akutne bolesti i koji su bili kandidati za hroničnu infekciju, kasnijim serološkim analizama dokazano je da se radilo samo o kasnoj EBNA serokonverziji, jer su posle godinu dana od akutne bolesti imali nalaz koji je ukazivao na postojanje imuniteta na Epstein-Barr virusnu infekciju.

Ključne reči: Infektivna mononukleoza + dijagnoza; Epstein-Barr virusne infekcije; Hronična bolest; Serološki testovi

Hronična infektivna mononukleoza je prepoznata i opisana pre oko 15 godina i za nju i danas važe mnogobrojne kontroverze. Krajem osamdesetih godina ova bolest je poistovećivana sa sindromom hroničnog umora (*Chronic fatigue syndrom*). Razlog je bio taj što je kod 1/3 bolesnika sindrom hroničnog umora počinjao posle infektivne mononukleoze ili mononukleoznog sindroma a kod bolesnika su nađeni visoki titrovi na replikativne antigene EBV [1,2,3].

Međutim, kasnijim istraživanjima utvrđeno je da se povišeni titrovi na EBV nalaze samo kod 20% bolesnika sa sindromom hroničnog umora. Kod ostalih bolesnika sa sindromom hroničnog umora nalaze se povišeni titrovi i na druge viruse, najčešće enteroviruse, virus morbilla, citomegalovirus itd. [3-7]. To je jasno ukazalo da je sindrom hroničnog umora, stanje izazvano imunološkim poremećajima, koji se javljaju verovatno na više virusnih stimulansa. Najnoviji radovi ukazuju na to da se čak i kod onih 20% bolesnika sa sindromom hroničnog umora, kod kojih su nađeni visoki titrovi na replikativne antigene EBV, ne nalazi povišen broj viriona u krvi [8-10]. To ukazuje da EBV uopšte nije značajan u etiologiji sindroma hroničnog umora.

Nomenklatura hronične mononukleoze takođe nije ujednačena, pa se bolest naziva hronična mononukleoza, teška hronična aktivna mononukleoza, hronična ili perzistentna mononukleoza. To ukazuje na različit intenzitet tegoba i različitu prognozu bolesti [11-13]. Usaglašeni su kriterijumi za definiciju bolesti [13-15].

Glavni kriterijumi su da bolest traje najmanje 6 meseci i počinje kao infektivna mononukleoza, ili da su tegobe udružene sa visokim titrovima IgG na

EBVCA preko 1:5120, IgG EA preko 1:640, odnosno povišene titrove IgA na EBVCA ili IgA EBV na EA ili IgG na EBNA manje od 1:2, što ukazuje na defekt u imunom odgovoru na EBV infekciju.

Bolesnici su febrilni, umorni, imaju limfadenomegaliju, hepatosplenomegaliju, poliklonalu hiper-gamaglobulinemiju i pancitopeniju.

Histološki se nalaze intersticijalna pneumonija, hipoplazija kostne srži, uveitis, limfadenitis, perzistentni hepatitis i splenomegalija. Da bi se naglasila razlika u težini bolesti, za teške forme važi naziv teška hronična aktivna mononukleoza, koja traje godinama i čija je prognoza loša i može dovesti do smrtnog ishoda. Za razliku od nje, blaže forme bolesti nazivaju se hronična mononukleoza; tegobe traju mnogo kraće i završavaju se izlečenjem. U nedostatku simptoma akutne bolesti, a perzistiranja tegoba u smislu hronične mononukleoze, dijagnozu je moguće postaviti samo serološki [13-15]. Ipak, serološki profil koji se viđa kod ovih pacijenata može ukazivati na neidentifikovani imunološki deficit, genetsku pozadinu ili na druge nepoznate faktore [12-15].

Cilj našeg istraživanja bio je praćenje subjektivnih, objektivnih, laboratorijskih i seroloških nalaza kod bolesnika posle akutne infektivne mononukleoze, radi otkrivanja hroničnih formi bolesti.

Bolesnici i metode ispitivanja

Sto bolesnika koji su imali akutnu infektivnu mononukleozu u periodu 1995-1997. godine, praćeni su ukupno 2 godine, svakih 6 meseci. Na svakoj kontroli evidentirano je prisustvo subjektivnih

Skraćenice

HIM	- hronična infektivna mononukleoza
EBV	- Epstein-Barr virus
EBV VCA	- EBV kapsidni antigen
EBVNA	- EBV nuklearni antigen
EBVEA	- EBV rani antigen
RNK	- ribonukleinska kiselina
DNK	- dezoksiribonukleinska kiselina
ELISA	- imunoenzimski esej
HAV	- hepatitis A virus
ALT	- alanin aminotransferaza
AST	- aspartat aminotransferaza
PCR	- polimeraza lančana reakcija

tegoba, te je urađen kompletan fizikalni pregled. Praćeni su kompletna krvna slika i nalazi biohemijskog sindroma jetre. Kod svih bolesnika na kontrolama, kao i u serumu tokom akutne bolesti, određivani su sledeći markeri EBV infekcije ELISA komercijalnim kitovima: IgM EBVVCA, IgG EBVVCA, IgG EBNA (Clone system, prirodni antigeni), IgA EBVEA i IgG EBVEA (Biotest, rekombinantni antigeni), do momenta negativiziranja. U slučaju perzistiranja tegoba, sve serološke analize su ponavljane bez obzira kakve su bile na prethodnim kontrolama.

Rezultati

Naših 100 bolesnika sa EBV primoinfekcijom, kontrolisano je svakih 6 meseci ukupno 2 godine posle akutne bolesti. Odaziv bolesnika na kontrole dat je na Tabeli 1. Na prvu kontrolu (I) odazvalo se 73% bolesnika, na drugu (II) 62%, treću (III) 41% i na četvrtu (IV) 26%, što je zadovoljavajući broj s obzirom na dužinu praćenja bolesnika.

Tabela 1. Odaziv kontrolama bolesnika sa EBV primoinfekcijom

Table 1. Patients undergoing control examinations after EBV primoinfection

	N	%
I	73	73
II	62	62
III	41	41
IV	26	26

Legenda: I - prva kontrola (6 meseci) II - druga kontrola (12 meseci), III - treća kontrola (18 meseci), IV - četvrta kontrola (24 meseca)

Legend. I - the first control (after 6 months), II - the second control (after 12 months), III - the third control (after 18 months), IV - the fourth control (after 2 years)

Iako su umor i malaksalost bili najčešće subjektivne tegobe bolesnika, prisutni kod 16,44% bolesnika 6 meseci nakon akutne bolesti a sa tendencijom smanjivanja u narednim kontrolama, nije dokazana statistički značajna razlika u broju bolesnika sa umorom i malaksalošću tokom dvogodišnjeg praćenja. Učestale prehlade i porast telesne težine takode nisu registrovane u statistički značajnom procentu na pojedinim kontrolama. Najveći broj bo-

lesnika na svim kontrolama bio je bez tegoba (Tabela 2).

Tabela 2. Subjektivne tegobe bolesnika na kontrolama

Table 2. Complaints of patients after EBV primoinfection

	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Umor, malaksalost								
Fatigue, malaise	12	16,44	5	8,47	3	7,50	2	7,69
Česte prehlade								
Frequent common colds	3	4,11	2	3,39	0	0	1	1
Višak TT/Increased body weight								
body weight	0	0	2	3,39	1	2,50	1	1
Bez tegoba/without complaints								
complaints	58	79,45	50	84,75	36	90	24	92,31
Ukupno/Total	73	100	59	100	40	100	26	100

Bolesnici su na kontrolama najčešće imali potpuno uredan fizikalni nalaz po organima (64,38-77,50%) (Tabela 3). Iako je najveći broj bolesnika imao cervikalnu limfadenopatiju, posle 6 meseci od akutne bolesti kod njih 19/73 (26,03%), statistički nije dokazana razlika u broju bolesnika sa cervikalnom limfadenopatijom tokom dvogodišnjeg praćenja. Nije nađena statistički značajna razlika ni u broju bolesnika sa generalizovanom limfadenopatijom, faringitisom i hepatosplenomegalijom.

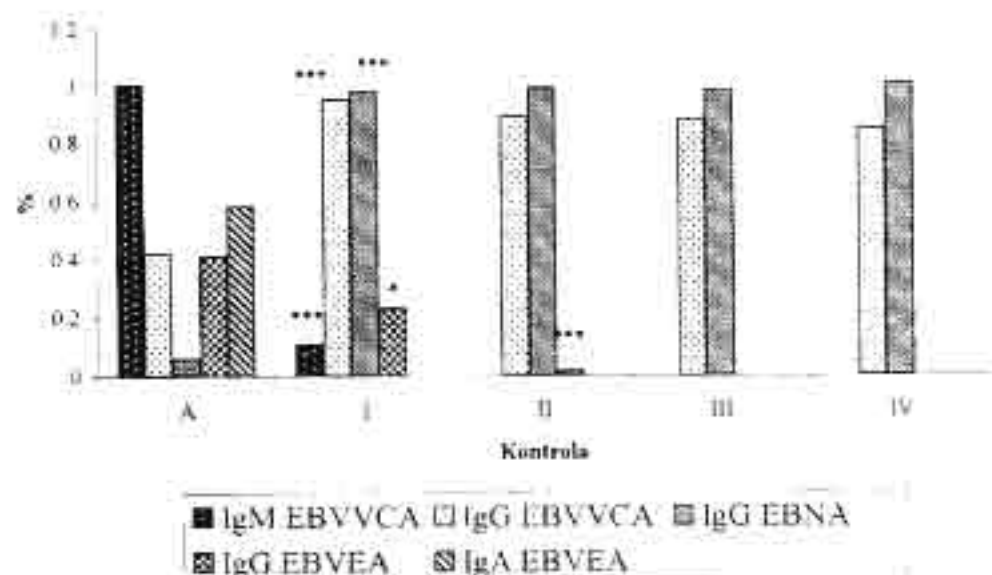
Tabela 3. Objektivni nalaz bolesnika na kontrolama

Table 3. Objective findings on controls after EBV primoinfection

	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Cervikalne Igl/Cervical lymphadenopathy	19	26,03	9	15,25	8	20	4	15,38
Generalizovana Igl/Generalized lymphadenopathy	4	5,48	4	5,48	1	1	1	1
Faringitis/Pharyngitis	2	2,74	2	3,39	1	2,5	1	3,85
Hepatosplenomegalija/Hepatosplenomegaly	1	1,37	1	1	3	7,5	1	3,85
Uredni nalaz/normal findings	47	64,38	44	74,58	31	77,5	20	76,92
Ukupno/Total	73	100	59	100	40	100	26	100

Kako je bolesnicima na svakih 6 meseci posle akutne bolesti kontrolisana kompletna krvna slika i nalazi hepatograma, možemo reći da je kod svih bolesnika na svim kontrolama, nađen potpuno normalan nalaz kompletne krvne slike. Kod 3 bolesnika na trećoj kontroli i jednog na četvrtoj kontroli nađene su višestruko povišene vrednosti ALT. Kako su ovi bolesnici imali znake imuniteta na EBV infekciju (sa prisustvom IgG EBVVCA i IgG EBNA), ovu aktivnost ALT nismo mogli povezati sa EBV infekcijom. Dalji dijagnostički postupak otkrio je 2 slučaja anikternog hepatitisa A a kod 2 bolesnika lezije jetre izazvane adenovirusima.

Na kontrolama, kvalitativni serološki nalazi svih 5 testova na različite antigene EBV u serumu bolesnika, u odnosu na rezultate u akutnoj fazi bolesti, dati su na Grafikonu 1. Vidi se da je samo 8 (10,96%) bolesnika na prvoj kontroli imalo



Grafikon 1. Kvalitativni serološki nalazi bolesnika na kontrolama

Fig. 1 Qualitative serologic findings on controls

pozitivan nalaz na IgM EBVVCA. Na drugoj kontroli nijedan bolesnik nije imao antitela na IgM EBVVCA. Dokazana je statistički značajna razlika u broju IgM EBVVCA pozitivnih bolesnika u akutnoj fazi bolesti i na prvoj kontroli ($p < 0,001$). Na Grafikonu 1. vidi se da postoji statistički značajna razlika u broju IgG EBVVCA pozitivnih bolesnika u akutnoj fazi bolesti u odnosu na prvu kontrolu ($p < 0,001$). Međutim, na kasnijim kontrolama, iako se vidi da broj IgG EBVVCA pozitivnih bolesnika varira, razlika nije statistički značajna. Slično se može reći i za IgG EBNA pozitivne nalaze, gde se zapaža samo statistički značajan porast broja pozitivnih na prvoj kontroli u odnosu na akutnu fazu bolesti ($p < 0,001$), ali na kasnijim kontrolama, uz još manja kolebanja od IgG EBVVCA razlika nije statistički značajna. Broj IgG EBVEA pozitivnih statistički značajno pada na prvoj kontroli u odnosu na akutnu fazu bolesti ($p < 0,05$), međutim, taj pad je još značajniji između prve i druge kontrole ($p < 0,001$). Na trećoj kontroli nijedan bolesnik nije bio IgG EBVEA pozitivan. Antitela IgA EBVEA bila su prisutna samo u akutnoj fazi bolesti da bi na prvoj kontroli svi bolesnici izgubili ovu vrstu antitela ($p < 0,001$).

Tabelom 4 prikazan je serološki profil bolesnika u akutnoj fazi infekcije i na kontrolama. Pri interpretaciji serološkog profila koristili smo iskustvo švajcarskih autora [23]. Ukupno 8 (10,95%) bolesnika imalo je serološki profil koji odgovara kasnoj primoinfekciji sa održavanjem nižih titrova IgM EBVVCA, relativno visokim titrovima IgG EBVVCA i IgG EBNA i kod svega 2/8 (25%) bolesnika sa prisustvom IgG EBVEA antitela. Serološki profil skorašnje EBV infekcije imalo je 15/73 (20,54%) bolesnika sa prisustvom IgG EBVVCA, IgG EBNA i IgG EBVEA antitela. Svi ostali bolesnici imali su samo znake stare EBV infekcije. Kod 4 bolesnika na prvoj kontroli nisu registrovana IgG EBVVCA antitela a pri čemu su kod sva 4 bolesnika registrovana IgG EBNA antitela. Ta kolebanja

Tabela 4. Serološki profil bolesnika na kontrolama

Table 4. Serologic profile of EBV infection on controls

	A		I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Rana primoinfekcija										
Early primoinfection	25	25	0	0	0	0	0	0	0	0
Akutna primoinfekcija										
Acute primoinfection	69	69	0	0	0	0	0	0	0	0
Kasna primoinfekcija										
Late primoinfection	6	6	7	9,59	0	0	0	0	0	0
Skorašnja primoinfekcija/recent infection										
Skorašnja primoinfekcija/recent infection	0	0	18	24,66	1	1,61	0	0	0	0
Prošla infekcija										
Past infection	0	0	52	71,23	61	98,39	41	100	26	100
Ukupno/Total	100	100	73	100	62	100	41	100	26	100

frekvencije IgG EBVVCA negativnih bolesnika zapažena su i u daljim kontrolama. Samo kod 2 bolesnika na prvoj kontroli nisu nađena IgG EBNA antitela, tako da su oni smatrani potencijalnim kandidatima za hroničnu EBV infekciju. Interesantno je da su oba bolesnika pripadala grupi sa ranom primoinfekcijom u akutnoj fazi bolesti. Negativan nalaz IgG EBNA antitela nije bio praćen ostalim serološkim markerima hronične EBV infekcije. Kod oba bolesnika nađena su IgG EBVVCA antitela, ali nisu detektovana IgG EBVEA antitela. Takode kod ovih bolesnika nije zapažena nikakva subjektivna ni objektivna simptomatologija koja bi pratila hroničnu EBV infekciju, kao ni drugi laboratorijski pokazatelji.

Na drugoj kontroli samo je jedan bolesnik (1,61%) imao znake skorašnje EBV infekcije, a koji je u akutnoj fazi bolesti pripadao akutnoj primoinfekciji. Svi ostali bolesnici imali su samo znake ranije EBV infekcije. Na drugoj kontroli IgG EBNA antitela nisu registrovana, kao ni IgG EBVVCA antitela kod jedne bolesnice koja je u vreme kontrole bila gravidna. Zanimljivo je da su se ova antitela pojavila nakon porođaja na sledeće 2 kontrole u relativno stabilnom titru.

Na trećoj kontroli svi bolesnici imali su znake stare EBV infekcije. Samo jedan bolesnik nije imao IgG EBNA antitela kao ni IgG EBVVCA antitela, a koji se zbog autoimunog hepatitisa nalazio u vreme kontrole na kortikosteroidnoj terapiji. Ovaj bolesnik se odazvao poslednjoj kontroli na kojoj su se ponovo pojavila IgG antitela na EBVVCA i EBNA. Tabelom 5 prikazane su vrednosti titrova, semikvantitativno izražene, kod bolesnika u akutnoj fazi bolesti i na kontrolama. Prosečne vrednosti titrova IgM EBVVCA u akutnoj fazi bolesti na prvoj kontroli statistički su značajno niže ($p < 0,01$). Titrovi IgG EBVVCA statistički su značajno viši na prvoj kontroli nego u akutnom serumu ($p < 0,001$), kao i kod IgG EBNA antitela u akutnoj fazi bolesti u odnosu na prvu kontrolu ($p < 0,001$). Analizom varijanse nije ustanovljena statistički značajna razlika u visini titrova IgG EBVVCA i IgG EBNA antitela u

Tabela 5. Prosečne vrednosti titrova (semikvantitativno) kod bolesnika na kontrolama*Table 5. Semiquantitative analysis of markers of EBV infection on controls*

		A	I	II	III	IV
IgM	X	90,18	60,28	/	/	/
EBVVCA+	SEM	26,48	25,13	/	/	/
	SD	34,6	29,48	/	/	/
IgG	X	61,76	95,71	84,46	83,01	79,58
EBVVCA+	SEM	30,16	34,93	37,7	30,18	33,54
	SD	32,95	44,99	27,87	21,5	24,48
IgG	X	33,32	105,4	115,7	119,86	118,90
EBNA+	SEM	18,11	±26,9	±29,55	±29,74	±31,77
	SD	26,71	30,75	34,68	36,86	40,38
IgG	X	54,11	56,11	39,75	/	/
EBVEA+	SEM	23,73	32,04	/	/	/
	SD	29,34	43,91	/	/	/
IgA	X	85,88	/	/	/	/
EBVEA+	SEM	/	/	/	/	/
	SD	/	/	/	/	/

svim kontrolnim grupama. Iz Tabele 5 vidi se da su individualna odstupanja u visini titrova izražena kroz vrednost SD veoma visoka. To ukazuje da zaista postoje kolebanja u visini titrova ili, što je verovatnije, da iz objektivnih razloga nisu svi kontrolni serumski mogli biti urađeni u istom test sistemu. Kako su imunoenzimske tehnike veoma osetljive na spoljašnje uslove izvođenja testova, ovi rezultati nisu iznenađujući. Zbog toga nismo bili u mogućnosti da statistički potvrdimo maksimalne vrednosti titrova u pojedinim fazama EBV infekcije. Zapažaju se, takođe, relativno visoka individualna odstupanja (SD), za titar IgG EBVEA, iako je najveći broj parnih seruma akutne faze bolesti i prve kontrole rađen u istom test sistemu, što znači da su kolebanja titra IgG EBVEA vrlo moguća i vrlo izražena.

Diskusija

Hronična mononukleoza ima jasno definisane kriterijume u smislu pojave subjektivnih i objektivnih simptoma bolesti, laboratorijskih pokazatelja i serološkog profila na EBV infekciju [14,15]. Sličnost simptomatologije dovodi ovo oboljenje u vezu sa sindromom hroničnog umora, iako suštinski postoje ogromne razlike između serološkog odgovora na EBV infekciju kod bolesnika sa HIM i bolesnika sa sindromom hroničnog umora. Ovo naglašavamo iz razloga što se u literaturi nalaze različiti opisi slučajeva HIM sa nepotpunim serološkim profilom, ili slučajeva simptomatske reaktivacije EBV, što se nikako ne može poistovetiti sa bolesnicima sa HIM [14-17].

Slučajevi HIM u literaturi se obično pojavljuju kao pojedinačna saopštenja, kako kod dece tako i kod odraslih bolesnika [16-18]. U nama dostupnoj literaturi nije opisana serija sa HIM veća od 3 bolesnika.

U našem istraživanju nismo našli statistički značajnu razliku u frekvenciji pojedinih subjektivnih tegoba naših bolesnika na kontrolama, iako su umor i malaksalost bili prisutni kod 16,44% bolesnika 6 meseci posle akutne bolesti. Tokom dvogodišnjeg praćenja, iako smo cervikalnu limfadenopatiju registrovali kod 26,03% bolesnika na prvoj kontroli, nismo našli statistički značajnu razliku u frekvenciji pojedinih fizikalnih znakova bolesti kod naših bolesnika na sledećim kontrolama. Laboratorijski nalazi kompletne krvne slike i hepatograma, sem kod 4 bolesnika kod kojih je etiologija lezije jetre bila sasvim drugačija (2 anikterna hepatitis A i 2 adenovirusne lezije jetre), bili su uredni tokom dvogodišnjeg praćenja.

Antitela klase IgM obično perzistiraju 4-8 nedelja posle akutne bolesti, ali mogu perzistirati i mnogo duže [19,20]. Papavangelou nalazi kod 2,5% svojih bolesnika perzistenciju IgM EBVVCA 6 meseci. Krajsberg i Schneider daju opis HIM kod koje su IgM EBVVCA antitela perzistirala 15 meseci posle akutne bolesti [17,18]. U svim ovim slučajevima perzistencija IgM EBVVCA bila je praćena subjektivnim tegobama bolesnika i objektivnim i laboratorijskim znacima bolesti. Svi su bili praćeni kasnom serokonverzijom EBNA antitela i prisustvom visokih titrova IgG EBVVCA i IgG EBVEA. To im je dalo za pravo da svoje slučajeve smatraju zaista hroničnom mononukleozom.

Perzistiranje IgM EBVVCA registrovano je kod 10,96% bolesnika na prvoj kontroli, ali je bilo praćeno serokonverzijom EBNA antitela sa perzistiranjem IgG EBVVCA i kod svega 25% ovih bolesnika sa IgG EBVEA, što nam je dalo za pravo da ove bolesnike uvrstimo u profil kasne primoinfekcije. Ova perzistencija IgM EBVVCA antitela nije bila praćena ostalim subjektivnim, objektivnim i laboratorijskim znacima HIM.

Antitela klase IgG EBVVCA pojavljuju se 2-3 nedelje posle primoinfekcije, brzo dostižu visoke titrove nakon čega padaju na niže titrove koji perzistiraju doživotno. U našem dvogodišnjem praćenju bolesnika registrovan je statistički značajno veći broj IgG EBVVCA pozitivnih bolesnika 6 meseci posle akutne bolesti, nego u toku akutne primoinfekcije i statistički značajno viši titrovi. Vremenski period kada titrovi IgG EBVVCA antitela postaju maksimalni nismo mogli otkriti, jer se radilo o velikom broju analiza, koje je tehnički bilo nemoguće izvesti u istom test sistemu. Zapažili smo tokom našeg praćenja da, iako nisu registrovane statistički značajne razlike u broju IgG EBVVCA pozitivnih bolesnika na kontrolama, ipak postoje kolebanja u broju IgG EBVVCA pozitivnih bolesnika. U literaturi se navode slučajevi gubitka IgG EBVVCA antitela pod dejstvom imunosupresivne terapije [19, 21]. U našem praćenju samo je jedan bolesnik tokom praćenja izgubio antitela klase IgG EBVVCA zbog imunosupresivne terapije. Ostali bolesnici, kod

kojih je titar IgG EBVVCA postao nedetektabilan, nisu bili imunosuprimirani, niti je registrovana primena neke druge terapije. Moguće je da titrovi IgG EBVVCA postanu nedetektabilni zbog različitih fizioloških ili drugih faktora, a ne može se sa sigurnošću isključiti ni osetljivost testa na IgG EBVVCA koji koristi prirodni antigen.

Antitela na nuklearni antigen EBV mogu se javiti pre ali još češće nakon IgM EBVVCA serokonverzije [22,23]. Svahn i saradnici posle 6 meseci od akutne EBV primoinfekcije nalaze 67% IgG EBNA-pozitivnih bolesnika, odnosno posle 2 godine kod 100% bolesnika [24]. Ovaj autor takođe navodi različitu osetljivost pojedinih komercijalnih kitova na EBNA antitela, koja varira između 74-97%. Malobrojne studije, koje su pratile serološki odgovor na EBV duže vreme, registruju da se IgG EBNA antitela registruju 6 meseci posle akutne EBV primoinfekcije skoro kod svih bolesnika [22-24].

U našem istraživanju IgG EBNA antitela registrovan je statistički značajan porast broja IgG EBNA pozitivnih ispitanika na prvoj kontroli u odnosu na akutnu fazu bolesti, kao i statistički značajan skok titra. Na prvoj kontroli registrovano je 97,26% IgG EBNA pozitivnih, što odgovara literaturnim podacima. Kod dva bolesnika koji su na prvoj kontroli imali IgG EBNA negativan nalaz, iako su nađeni visoki titrovi IgG EBVVCA antitela, nisu registrovana IgG EBVEA antitela, te ih nismo mogli proglasiti slučajevima HIM, tim pre što nije bilo prateće subjektivne i objektivne simptomatologije. Oba bolesnika su u akutnoj fazi bolesti imala profil rane EBV primoinfekcije, te se kod njih verovatno radilo o kasnijoj EBNA serokonverziji. Na drugoj i trećoj kontroli imali smo samo po jednog bolesnika bez IgG EBNA antitela. Jedan bolesnik je bio imunosuprimiran, tako da je verovatno zbog toga izgubio EBNA antitela, što potvrđuje i literatura [19,21]. Jedna bolesnica je tokom graviditeta izgubila EBNA antitela, koja su se posle porođaja ponovo pojavila. Ova činjenica je vrlo interesantna i sa medicinskog stanovišta je teško objasniti je. Relativna depresija celularnog imuniteta tokom trudnoće, mogla bi da dovede do gubitka kontrole nad EBV infekcijom. Zbog toga bi bilo očekivano da se registruje reaktivacija EBV. Međutim, kod ove bolesnice nismo registrovali serološki odgovor na replikativne antigene EBV. Slične podatke u literaturi nismo našli. Posle dve godine nakon EBV infekcije svi naši bolesnici imali su IgG EBNA antitela, što je u skladu sa literaturnim navodima [22-24].

Serološki odgovor na rane antigene ukazuje na rani replikativni ciklus virusa, te se antitela klase

IgM i IgA na EBVEA nalaze u veoma ranoj fazi EBV primoinfekcije. Antitela klase IgG na EBVEA nalaze se u akutnoj EBV primoinfekciji, ali i reaktivaciji EBV infekcije [19,21-23]. Još uvek ne postoje jasno definisani serološki kriterijumi za reaktivaciju EBV infekcije, iako se smatra da bolesnik pored znakova prošle EBV infekcije mora imati i povišena antitela na rane antigene bilo koje klase, IgA, IgM ili IgG. Svahn i saradnici daju podatak da je 6 meseci od pojave simptoma IM registrovano čak 90% IgG EBVEA pozitivnih bolesnika, odnosno 51% IgA EBVEA pozitivnih bolesnika. Nakon 2 godine isti autori nalaze 79% IgG EBVEA pozitivnih i 45% IgA EBVEA pozitivnih nalaza, što nije u skladu sa našim rezultatima. Na prvoj kontroli mi smo registrovali svega 23,29% IgG EBVEA pozitivnih i nijednog bolesnika sa IgA EBVEA pozitivnim nalazom. Objašnjenje je jednostavno i leži u činjenici da smo mi naše bolesnike kontrolisali do negativnih nalaza. Kod Svahna i saradnika dati su zbirni podaci za kontrolisane bolesnike a bez tumačenja njihovih seroloških profila, tako da je nemoguće na osnovu njihovih nalaza zaključiti da li se radilo o reaktivaciji EBV infekcije, kasnoj primoinfekciji ili skorašnjoj EBV infekciji [24]. U našoj studiji registrovan je statistički značajan pad broja IgG EBVEA pozitivnih bolesnika na prvoj i posebno na drugoj kontroli. Semikvantitativni titrovi IgG EBVEA antitela nisu pokazali statistički značajnu razliku u akutnoj fazi bolesti i prvoj kontroli, ali su zapažena velika individualna odstupanja. Smatramo da su kvalitativni i semikvantitativni nalazi na rane antigene vrlo verodostojni, s obzirom da su parni serum bolesnika najvećim delom rađeni u istom test sistemu. Naši nalazi ukazuju na to da je titar IgG EBVEA antitela verovatno vrlo nestabilan. Prema našim saznanjima IgA EBVEA pozitivan nalaz skoro je isključivi pokazatelj akutne primoinfekcije, uz naravno negativan nalaz IgG EBNA antitela.

Zaključak

Dvogodišnjim praćenjem bolesnika nakon EBV primoinfekcije nismo registrovali nijedan slučaj HIM. Ono što smo neosporno potvrdili je da postoje velike individualne razlike u serološkom odgovoru na EBV infekciju pre svega sa aspekta vremenskog pojavljivanja antitela na pojedine antigene EBV. Zbog toga je u praćenju bolesnika, neophodno individualno određivanje što više seroloških markera EBV infekcije, kako bi se što tačnije mogli izjasniti o stadijumu EBV infekcije.

Literatura

1. Andersson JP. Clinical aspects on Epstein Barr virus infection. Scand J Infect Dis 1991;80(Suppl 1):94-104.
2. Jones JF. Chronic Epstein Barr virus syndrome. Bull N Y Acad Med 1988;64(6):539-43.
3. Swartz MN. The Chronic fatigue syndrome—one entity or many? N Engl J Med 1988;Dec 29:1726-8.
4. Hotchin NA, Read R, Smith DG, Crawford DH. Active Epstein Barr virus infection in post viral fatigue syndrome. J Infect 1989;18:143-50.
5. Komaroff AL. Chronic fatigue syndromes: relationship to chronic viral infections. J Virol Methods 1988;21:3-10.
6. Sairenji T, Yamanishi K, Tachibana Y, Bertoni G, Kurata T. Antibody response to Epstein Barr virus, human herpes virus 6 and human herpes virus 7 in patients with chronic fatigue syndrome. Intervirology 1995;38:269-73.
7. Swanink CMA, Vercoulen JHMM, Bazelmans VE, Fennis JFM, Bleijenenberg G, van der Meer JWM, et al. Viral antibodies in chronic fatigue syndrome. J Infect Dis 1995;21:708-9.
8. Holmes JP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. A cluster of patients with a chronic mononucleosis like syndrome. JAMA 1987;257(17):2297-302.
9. Swanink CM, van der Meer JW, Vercoulen JH, Bleijenenberg G, Fennis JF, Galama J. Epstein Barr virus (EBV) and the chronic fatigue syndrome: normal virus load in blood and normal immunological reactivity in the EBV regression assay. Clin Infect Dis 1995;20:1390-2.
10. Buchwald D, Sullivan JL, Komaroff AL. Frequency of chronic active Epstein Barr virus infection in general medical practise. JAMA 1987;257(17):2303-7.
11. Miller G, Grogan E, Rowe D, Rooney C, Heston L, Eastmen R. Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic active Epstein Barr virus infection. J Infect Dis 1987;165 (1):26-35.
12. Schooley RT. Epstein Barr Virus (Infectious mononucleosis). Chapter 118. In: Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE. Principles and practise of infectious diseases. 4th ed. New York: 1995.
13. Mayer J, Schwartzmann F, Reischl U, Wolf H. Pathobiology of Epstein Barr virus and related diseases. Biotest Bull 1993;5:3-12.
14. Schooley RT. Epstein Barr virus. Curr Opin Infect Dis 1989;2:267-71.
15. Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. J Infect Dis 1988;157(3):405-12.
16. Scasso A, Mellilo E, Scasso A, Paladini A. The chronic mononucleosis: a fancy or reality? G Mal Infect Parassit 1989; 41(3):289-90.
17. Kragshjerg P. Chronic active mononucleosis. Scand J Infect Dis 1997;29(5):517-8.
18. Schneider H, Jobke A, Pernice W. Persistent Epstein Barr virus infection. Monatsschr Kinderheilkd 1985;133:897-900.
19. Ho DWT, Field PR, Cunningham AL. Rapid diagnosis of acute Epstein Barr virus infection by an indirect enzyme linked immunosorbent assay for specific immunoglobulin M (IgM) antibody without rheumatoid factor and specific IgG interference. J Clin Microbiol 1989;27(5):952-8.
20. Tilton RC, Dias F, Ryan RW. Comparative evaluation of three commercial tests for detection of heterophile antibodies in patients with infectious mononucleosis. J Clin Microbiol 1988;26(2):275-8.
21. Kroes AC, Brouwer ML, van Betenburg M, Balk AHMM. Primary EBV infection in an immunosuppressed patients: symptoms, serology and T cell response. J Infect Dis 1991;163:1385-7.
22. Wagner HJ, Hornef M, Feldner J, Kirchen H. Nachweis von IgG und IgA antikörpern gegen Epstein Barr virus assoziierte antigene bei blutspendern mit einem neuartigen enzymimmunoassay. Lab Med 1994;18:165.
23. Hinderer W, Nebel-Schickel H, Horn J, Vornhagen R, Wenger Suss R, Sonneborn HH. The biotest anti EBV recombinant ELISA system: recent studies, progress in interpretation, and future trends. Biotest Bull 1993;5:33-46.
24. Svahn A, Magnusson M, Jagdahl L, Schloss L, Kahlmeter G, Linde A. Evaluation of three commercial enzyme linked immunosorbent assays and two latex agglutination assays for diagnosis of primary Epstein Barr virus infection. J Clin Microbiol 1997;35(11):2728-32.

Summary

Introduction

Chronic infectious mononucleosis is a clinical entity recognized 15 years ago with clearly defined serological criteria: high titres of IgG Epstein-Barr virus (EBV) virus capsid antigen (VCA), IgG EBV early antigen without IgG Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) antibodies

Material and methods

This follow-up study lasted for 2 years and included 100 acute infectious mononucleosis patients who were investigated every 6 months. Apart from physical examination we evaluated history, complete blood count and liver function together with 5 commercial ELISA tests: IgM EBV VCA, IgG EBV VCA, IgG EBNA, IgG EBV EA and IgA EBV EA.

Results

Although malaise and fatigue with cervical lymphadenopathy were the most frequent symptoms, their statistical significance was not established. All laboratory analyses were completely normal during the follow-up period, but there were four patients with acute hepatitis due to hepatitis A virus and adenoviruses. After 6 months of acute illness, two patients without IgG EBNA antibodies who were candidates for chronic disease, presented no other serological findings for chronic disease. It was confirmed that they had delayed serological response due to EBV infection, because one year later they had a completely normal immune status on EBV infection.

Conclusion

Chronic infectious mononucleosis seems to be an extraordinary

event after acute disease. This conclusion corresponds with literature reports of sporadic cases of this disease.

Key words: Infectious Mononucleosis + diagnosis; Epstein-Barr Virus Infections; Chronic Disease; Serologic Tests

Rad je primljen 22. IV 2002.

Prihvaćen za štampu 13. III 2003.

BIBLID.0025-8105:(2003):LVI:7-8:366-372.

**Western Neuroradiological Society - 35th Annual Meeting
10-14-03 to 10-18-03**

Contact:

Fairmont Orchid

Kohala Coast, HI

Susan Franzblau; 310-247-8004; susan@globaleventsweb.com

www.asnr.org/etc/otherorgs/wnrs.html