

Medicinski fakultet, Kragujevac
Kliničko-bolnički centar Kragujevac
Infektivna klinika

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.988.616.36-008.5

EPSTEIN-BARR VIRUSNI HEPATITIS SA POJAVOM IKTERUSA - PRIKAZ SLUČAJA

EPSTEIN-BARR VIRUS HEPATITIS ASSOCIATED WITH ICTERUS - A CASE REPORT

Predrag ČANOVIĆ, Olgica GAJOVIĆ, Zoran TODOROVIĆ i Željko MIJAILOVIĆ

Sažetak - Akutni hepatitis sa pojavom ikterusa je retka klinička manifestacija primarne Epstein-Barr virusne infekcije. Međutim, ponekad može biti i jedina manifestacija bolesti. U radu je prikazan bolesnik kod koga se razvio Epstein-Barr virusni hepatitis sa ikterusom i dugotrajnom febrilnošću, bez angine i limfadenopatije koji su karakteristični za infektivnu mononukleozu. Etiološka dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu pozitivne Paul-Bunnellove reakcije i nalaza specifičnih antitela u IgM klasi na Epstein-Barr virus kapsidni antigen u serumu obolelog. Markeri ostalih virusa hepatitisa bili su negativni.

Cljučne reči: Epstein-Barr virus infekcije, Humani virusni hepatitis, Žutica

Uvod

Epstein-Barr virus (EBV) pripada familiji *Herpesviridae*, potfamiliji *Gammaherpesvirinae* i rodu *Lymphocryptovirus* [1]. Genom virusa kodira sintezu oko 150-200 različitih proteina, od kojih je manji deo identifikovan i svrstan u u ORF (*open reading frame*) virusnog genoma [2-4]. Najvažniji antigeni EBV su: virus kapsidni antigen (EBV-VCA), nukleusni antigen (EBV-NA), rani antigen (EBV-EA) i limfocit determinišući membranski antigen (LYDMA).

EBV ima poseban afinitet ka limfocitnom tkivu i to, u prvom redu, ka B-limfocitima, a infekcija najčešće nastaje putem pljuvačke, ređe putem transfuzije krvi [5].

Primarna infekcija EBV se najčešće odigrava u detinjstvu i tada uglavnom protiče asimptomatski, uz serokonverziju. Međutim, ako se primarna infekcija odigra u adolescentnom ili odraslom dobu, uglavnom se manifestuje u vidu akutne infektivne mononukleoze. Ređe se javljaju atipični oblici bolesti tipa meningoencefalitisa ili hepatitisa, a još ređe bolest poprima oblik prolongirane primoinfekcije i naziva se hronična infektivna mononukleoza. Limfoproliferativni sindrom vezan za X hromozom i hemofagocitni sindrom su, takođe, izuzetno retke, ali fatalne manifestacije izazvane ovim virusom [6].

Reaktivirana EBV infekcija se najčešće manifestuje u vidu rekurentnog parotitisa, uveitisa, intersticijske pneumonije, a do reaktivacije u visokom procentu dolazi i kod bolesnika sa AIDS-om, kao i kod nazofaringealnog karcinoma i limfoproliferativnih bolesti [2,6].

Za dijagnozu primarne EBV infekcije, od rutinskih laboratorijskih analiza, važan je nalaz kompletne krvne slike. Najčešće se nalazi leukocitoza sa limfomonocitozom i više od 5% virocita. Ponekad se može naći blaga netropenija i trombocitopenija [2,3,5,6]. Od biohemijskih analiza, u skoro 90%

bolesnika nalazimo povišenu aktivnost transaminaza.

Međutim, etiološka dijagnoza EBV infekcije može se postaviti isključivo virusološkim i serološkim analizama. Virusološka dijagnostika je usmerena na dokazivanje virusa, virusnih antigena ili virusne DNK u odgovarajućem biološkom materijalu (elektronska mikroskopija, izolacija virusa, antikomplementarna imunofluorescencija, PCR) [1]. Serološka dijagnostika se bazira na dokazivanju specifičnih antitela na određene virusne antigene. "Marker antitela" primarne EBV infekcije su antitela na virus-kapsidni-antigen (VCA) EBV-a u IgM klasi, koja se javljaju sa početkom bolesti i obično održavaju 1 do 2 meseca [2-4]. Paul-Bunnell-Davidsonov test za dokazivanje heterofilnih antitela, iako nespecifičan, i danas se koristi u dijagnostici infektivne mononukleoze kao jedan od standardnih testova [1,2,4,5].

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 28 godina, profesor po zanimanju, razboleo se naglo 14.03.2004. godine sa visokom temperaturom do 39,8°C, koja nije bila praćena ježom i drhtavicom. Osećao se jako malaksalim, apetit je bio slab. Šestog dana bolesti primetio je da je mokraća tamnije prebojena, a beonjače žute. Zalio se na tup bol pod desnim rebarnim lukom. U ličnoj anamnezi, negirao je faktore rizika za parenteralnu ekspoziciju primarno hepatotropnim virusima.

Zbog pomenutih tegoba i biohemijskih analiza koje su upućivale na parenhimsko oštećenje jetre, upućen je u Infektivnu kliniku KBC u Kragujevacu.

Pri prijemu, 22.03.2004., bolesnik je bio očuvanog opšteg stanja, febrilan (38,2°C), ikteričnih sklera i kože, bez periferne limfadenopatije i egzantema. Ždrello je bilo bez znakova zapaljenja, a stetoakustički nalaz na srcu i plućima uredan. Jetra

Skrćenice

EBV	- Epstein-Barr virus
EBV VCA	- EBV kapsidni antigen
EBVNA	- EBV nuklearni antigen
EBVEA	- EBV ranog antigen
LYDMA	- limfocit determinišući membranski antigen
anti HAV IgM	- antitelo na hepatitis A virus u IgM klasi
HBsAg	- hepatitis B površni antigen
anti HCV	- antitelo na hepatitis C virus
ALT	- alanin aminotransferaza
AST	- aspartat aminotransferaza
gGT	- gama glutamil transpeptidaza
AF	- alkalna fosfataza
ADCC	- od antitela zavisna ćelijska citotoksičnost
PCR	- polimeraza lančana reakcija

se palpirala za 3 cm ispod desnog rebarnog luka i bila bolno osjetljiva, dok se slezina palpirala za 1 cm ispod levog rebarnog luka. Neurološki nalaz bio je uredan.

Rutinske laboratorijske analize ukazale su na umereno ubrzanu sedimentaciju (SE 40 mm/prvi sat), leukocitozu ($13,3 \times 10^9/l$), uz izraženu limfocitozu (61%) i prisustvo virocića (8%). Aktivnost serumskih transaminaza je bila povišena (S-AST 462 U/l, S-ALT 454 U/l) uz izraženu hiperbilirubinemiju (ukupni bilirubin 159 mmol/l, direktni bilirubin 91 mmol/l). Enzimi holestaze su takođe bili povišeni (AF 212 U/l, gGT 436 U/l). Sintetska funkcija jetre je bila očuvana (albumini 45 g/l), uz normalno protrombinsko vreme. Od bakterioloških analiza, bris ždrelca, hemokulture i urinokultura su bili sterilni. Seroške analize na tri primarno hepatotropna virusa, bile su negativne (anti HAV IgM, anti HCV, HBsAg), kao i na citomegalovirus (anti CMV IgM), ali su detektovana antitela na virus-kapsidni-antigen (VCA) EBV u IgM klasi. Paul-Bunnellova reakcija je bila pozitivna u titru 1:160. Direktni i indirektni Coombsov test su bili negativni. Sve vreme bolesti nalaz u urinu bio je normalan.

Na radiografiji pluća nisu uočene patološke promene. Ehsonografskim pregledom abdomena viđena je homogena, uvećana jetra (k-k promera 15,1 cm), kao i uvećana slezina (k-k promera 14,6 cm). Oko stabla *a. hepaticae* i oko vrata žučne kese, viđeni su uvećani limfni nodusi, veličine do 26 mm.

Bolesnik je lečen hepatoprotektivnom, simptomatskom i antibiotskom terapijom i nakon 17 dana od početka bolesti došlo je do normalizacije telesne temperature, subjektivnog i objektivnog poboljšanja, uz postepenu normalizaciju većine biohemijskih parametara (ukupni bilirubin 51,5 mmol/l, direktni bilirubin 22,1 mmol/l, S-AST 146 U/l, S-ALT 273 U/l).

Diskusija

Nakon inkubacije koja može da traje i do 50 dana, infektivna mononukleoza se manifestuje odgo-

varajućim kliničkim, hematološkim i serološkim parametrima.

Obično počinje povišenom telesnom temperaturom, gušoboljom, uvećanjem limfnih čvorova, kao i uvećanom jetrom i slezinom. Najvažniji klinički simptomi i znaci bolesti izneti su u tabelama 1 i 2 [2].

Tabela 1. Simptomi infektivne mononukleoze**Table 1.** Symptoms of infectious mononucleosis

Simptom/Symptoms	Učestalost pojavljivanja u % Incidence in %
Gušobolja/Sore throat	82
Malaksalost/Fatigue	51
Glavobolja/Headache	51
Mijalgija/Myalgia	21
Drhtavica/Fever	16
Bol u trbuhu/Abdominal pain	8
Kasalj/Cough	5
Povraćanje/Vomiting	5
Artralgijs/Arthralgia	2

U osnovi, infektivna mononukleoza je benigno oboljenje, sa dobrom prognozom. Komplikacije su retke, ali su moguće, neke i vrlo ozbiljne. Ređe, mogu biti i jedina klinička manifestacija bolesti.

Tabela 2. Klinički znaci infektivne mononukleoze**Table 2.** Clinical signs of infectious mononucleosis

Klinički znak/Clinical signs	Učestalost pojavljivanja u % Incidence in %
Limfadenopatija/Lymphadenopathy	94
Angina/Pharyngitis	84
Povišena temperatura/Fever	76
Splenomegalija/Splenomegaly	52
Hepatomegalija/Hepatomegaly	12
Enanem nepca/Palatal enanthema	11
Ospa/Rash	10
Žutica/Icterus	5

Od neuroloških komplikacija, mogu da se jave serozni meningitis, encefalitis, retrobulbarni neuronitis, mijelitis, *Guillain-Barreov* sindrom, paralize kranijalnih nerava, neuropatija brahijalnog pleksusa, optički neuritis, psihoze i drugo [7,8].

Najčešće hematološke komplikacije su hemolizna anemija i trombocitopenija [9]. Hladni aglutinini, najčešće IgM klase, prisutni su u oko 80% bolesnika sa hemoliznom anemijom [9]. Ona je klinički uočljiva u toku druge ili početkom treće nedelje bolesti i najčešće traje jedan do dva meseca. Trombocitopenija je najverovatnije autoimunskog karaktera [6].

Kardijalne komplikacije se mogu ispoljiti u vidu miokarditisa ili mioperikarditisa, a od pulmonalnih najvažnije su intersticijski pneumonitis i opstrukcija disajnih puteva uvećanim cervikalnim limfnim čvorovima [10].

Ruptura slezine je vrlo ozbiljna, ali na sreću, ne tako česta komplikacija infektivne mononukleoze [11].

Konačno, kada je reč o hepatičkim komplikacijama, poznato je da skoro 90% bolesnika sa infektivnom mononukleozom ima umereno povišenu aktivnost transaminaza, što upućuje na leziju jetre. I u slučajevima kada ne postoje klinički znaci oštećenja jetre, u njoj se uvek nalaze odgovarajuće patohistološke promene. Svetlostnom mikroskopijom se zapažaju fokusi nekroze jetrinog parenhima, uz infiltrate sastavljene od velikih, atipičnih limfocita [12]. Ti limfociti infiltriraju portne prostore, sinusoidne i parenhim, a mogu imati fokalni ili difuzni raspored [12]. Međutim, ređe može nastati i akutni hepatitis sa pojavom ikterusa [13,14], što se desilo kod prikazanog bolesnika. Hepatitis može biti praćen pojavom ascitesa [15], a opisan je i autoimuni hepatitis nakon EBV infekcije [16].

Patogenetski mehanizmi koji dovode do oštećenja hepatocita i pojaveolestaze u toku EBV infekcije nisu u potpunosti razjašnjeni. Smatra se da EBV ne ispoljava direktan citocidni efekat na hepatocite, već da je oštećenje hepatocita uzrokovano toksičnim dejstvom slobodnih radikala (reaktivnih oblika kiseonika) [17,18]. U akutnoj fazi EBV infekcije, slobodni radikali se povećano stvaraju, a poznato je da se oni stvaraju i u fiziološkim procesima (najviše tokom ćelijskog disanja, u mitohondrijama), pri čemu je njihov glavni izvor kiseonik. Akumulacija slobodnih radikala može dovesti do oštećenja ćelija, mehanizmima lipidne peroksidacije membrane, cepanjem polipeptidnih lanaca i oštećenjem DNK molekula [19]. Zbog toga, ćelije raspolažu mnogobrojnim enzimskim i neenzimskim sistemima, kojima neutrališu stvorene radikale i na taj način štite svoju funkciju i integritet. Od enzima, najvažnije mesto u inaktivaciji i razgradnji slobodnih radikala imaju: katalaza, superoksid-dismutaza i glutation-peroksidaza [19].

U toku infektivne mononukleoze, u okviru poliklonske aktivacije B-limfocita, stvaraju se mno-

gobrojna autoantitela. Između ostalog, dokazana su i autoantitela protiv enzima superoksid-dismutaze, koja koče njegov antioksidativni efekat (pretvaranje superoksidnog anjona u vodonik-peroksid) [18]. Posledica toga je da, kiseonični radikali, peroksidacijom lipida oštećuju membranu hepatocita, što dovodi do njene povećane propustljivosti za jone kalcijuma i oštećenja mikrotubula. Ove promene kod hepatocita izazivaju poremećaj transporta sastojaka žuči, a time i intrahepatičkuolestazu [18].

Kao mogući patogenetski mehanizam oštećenja hepatocita u toku EBV infekcije, pominje se i drugi (citotoksični) tip reakcije preosetljivosti [16]. Moguće je, naime, da se neka od autoantitela, nastalih u sklopu poliklonske aktivacije B-limfocita, vezuju za odgovarajuće ciljne antigene na membrani hepatocita, pri čemu dolazi do aktivacije sistema komplementa ili citotoksične reakcije zavisne od antitela (ADCC), u kojima učestvuju K ćelije (ćelije ubice). To, u krajnjoj instanci, dovodi do lize hepatocita.

Prema tome, EBV uzrokuje membransku smrt hepatocita, mehanizmom lipidne peroksidacije membrane, aktivacijom sistema komplementa ili citotoksičnom reakcijom zavisnom od antitela.

Zaključak

Najčešći klinički oblici infektivne mononukleoze su: faringealni oblik, glandularni oblik sa polilimfadenopatijom i hepatosplenomegalijom bez angine, i febrilni oblik sa temperaturom kontinuom i hepatosplenomegalijom. Ikterični oblici infektivne mononukleoze su retki, sreću se kod oko 5% obolelih. U diferencijalnoj dijagnozi ikterusa izazvanih infektivnim agensima, pored primarno hepatotropnih virusa, citomegalovirusa, leptospira i drugih mikroorganizama, treba misliti i na EBV.

Literatura

1. Jerant-Patić V. Medicinska virusologija. Beograd: Medicinska knjiga; 1995.
2. Schooley RT. Epstein Barr virus (Infectious mononucleosis). Chapter 118. In: Mandel GL, Douglas RC, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: 1995. p. 1364-77.
3. Miller G. The switch between latency and replication of Epstein-Barr virus. J Infect Dis 1990;161:833-44.
4. Brkić S, Jovanović J, Preveden T, Vukobratov Z. Serološki profil Epstein-Barr virusne infekcije u akutnoj infektivnoj mononukleozu. Med Pregl 2003;56(1-2):7-16.
5. Jovanović J. Epstein-Barr virusne infekcije. U: Dimić E, Jovanović J, eds. Akutne infektivne bolesti. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1995:319-29.
6. Cohen JL. Epstein Barr virus infection, including infectious mononucleosis. Chapter 186. In: Harrison principles and practice of internal medicine. 14th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1997.
7. Nikolić S, Vujošević M, Žerjav S, Dulović O, Brajović M. Neurološke komplikacije u toku infekcije Epstein-Barr virusom. Acta Inf Yu 1997;2:47-54.
8. Katon W, Russo J, Ashley RL, Buchwald D. Infectious mononucleosis: psychological symptoms during acute and subacute phase of illness. Gen Hosp Psychiatry 1999;21(1):21-9.
9. Whitelaw F, Brook MG, Kennedy N, Weir WR. Haemolytic anaemia complicating Epstein-Barr virus infection. Br J Clin Pract 1995;49(4):212-3.
10. Boglioli LR, Taff ML. Sudden asphyxial death complicating infectious mononucleosis. Am J Forensic Med Pathol 1998;19(2):174-7.
11. Šašić M, Jevtović Đ, Veljković S, Savić S, Nikolić S, Jovanović LJ, et al. Spontana ruptura slezine u toku infektivne mononukleoze: preporuke za kliničku praksu. Acta Inf Yu 1988;3:49-56.

12. Begić-Janev A. Oštećenje jetre drugim infektivnim agensima. In: Petrović D, ed. Patologija jetre žučne bešike i žučnih vodova. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1991;6:133-57.
13. Ghosh A, Ghoshal UC, Kochhar R, Ghoshal P, Banerjee PK. Infectious mononucleosis hepatitis: report of two patients. *Indian J Gastroenterol* 1997;16(3):113-4.
14. Edoute Y, Baruch Y, Lachter J, Furman E, Bassan L, Assy N. Severe cholestatic jaundice by Epstein-Barr virus infection in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 1988;13(8):821-4.
15. Devereaux CF, Benmiller T, Brann O. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):236-40.
16. Vento S, Quella L, Mirandola F, Cainelli F, Di Perri G, Solbiati M, et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune

hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995;346(9875):608-9.

17. Đorđević M, Simonović J, Žerjav S, Đukić Ij. Ikterični oblici primarne Epstein-Barr virusne infekcije: prikaz dva bolesnika. *Acta Inf Yu* 2001;6:317-21.

18. Shaade L, Meilecke R, Buttgen S, Ritter K. Mangan-superoxid-dismutase-hemmende autoantikörper bei der cholestatischen Epstein-Barr-virus-hepatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123(49):1478-82.

19. Đukić S. Povreda ćelije i reakcije ćelije na povredu. In: Živančević-Simonović S, ed. Opšta patološka fiziologija. Kragujevac: Medicinski fakultet; 2002;2:27-48.

Summary

Introduction

Primary Epstein-Barr virus infection (EBVI) in children is usually asymptomatic with seroconversion. If primary infection occurs in adolescents or in adulthood, the most common manifestation is acute infectious mononucleosis.

The diagnosis of acute infectious mononucleosis is made by virus and serologic tests. The most important evidence of primary EBV infection includes IgM class antibodies detected by using EBV virus-capsid-antigen (EBV VCA) which appears at the beginning of illness and usually lasts 1 to 2 months. Paul Bunnell Davidson test, although non-specific, is still in use today in diagnosis of infectious mononucleosis and for detection of heterophile antibodies.

Case report

Acute hepatitis with icterus is a rare clinical manifestation in primary EBV infection. However, sometimes it is the only manifestation of the disease. This is a case report of a patient with EBV hepatitis and icterus associated with long-lasting fever without pharyngitis and lymphadenopathy, which are

characteristics of infectious mononucleosis. The etiologic diagnosis was confirmed by positive Paul Bunnell Davidson test and by detection of specific antibodies (class IgM) to EBV VCA in patient's serum.

Discussion

The pathogenetic mechanism which causes destruction of hepatic cells and provokes cholestasis during EBV infection, has not been cleared yet. It is supposed that EBV has no direct cytotoxic effects on hepatic cells, yet destruction of these cells is caused by toxic action of free radicals through lipid peroxidation. Patients with infectious mononucleosis have autoantibodies directed against enzyme superoxide-dismutase which neutralizes enzyme's antioxidant action. As a result of this action, free radicals accumulate in hepatic cells and cause their damage.

Conclusion

Icteric forms of EBV infection are rare. In differential diagnosis of icterus caused by infectious agents, one should not forget EBV.

Key words: Epstein-Barr Virus Infections, Hepatitis, Viral, Human, Jaundice

Rad je primljen 23. VII 2004.

Prihvaćen za štampu 10. VIII 2004.

BIBLID.0025-8105:(2006):LIX:3-4:179-182.