

Kliničko-bolnički centar Kragujevac
Infektivna klinika¹
Interna klinika, Odeljenje kardiologije²

Prikaz slučaja

Case report

UDK 616.988.55-06:616.127-002

DOI 10.2298/MPNS0610490M

MIOPERIKARDITIS U TOKU AKUTNE EPSTEIN-BARR VIRUSNE INFEKCIJE - PRIKAZ JEDNOG BOLESNIKA

MYOPERICARDITIS DURING ACUTE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: A CASE REPORT

Željko MIJAILOVIĆ¹, Predrag ČANOVIĆ¹, Olgica GAJOVIĆ¹ i Svetlana TOMAŠEVIĆ²

Sažetak - Komplikacije u toku infektivne mononukleoze su retke, ali se povremeno ipak javljaju i mogu biti: hematološke, neurološke, kardijalne, pulmonalne; mogu se manifestovati oštećenjem jetre i slezine, pa čak dovesti i do smrtnog ishoda. Na sreću procenat takvih ishoda je mali. Izuzetno, komplikacije mogu biti i jedina klinička manifestacija infektivne mononukleoze. U ovom radu prikazan je bolesnik sa slikom mioperikarditisa u toku akutne Epstein-Barr virusne infekcije, čiji je ishod bio povoljan. U diskusiji prikaza akcenat je stavljen na patogenetskim razmatranjima oštećenja miokarda u toku ove infekcije.

Ključne reči: Epstein-Barr virusne infekcije + komplikacije; Miokarditis; Perikarditis

Uvod

Epstein-Barr virus (EBV) pripada familiji *Herpesviridae*, supfamiliji *Gammaherpesvirinae* i rodu *Lymphocryptovirus*. Genom EBV kodira sintezu oko 150-200 različitih proteina, od kojih je samo mali deo identifikovan i svrstan u ORF (*open reading frame*) virusnog genoma [1]. Epstein-Barr virus je B-limfotropni humani herpes virus koji je rasprostranjen širom sveta. Primarna infekcija se najčešće odigrava u detinjstvu i obično protiče supklinički. Međutim, ako do nje dođe u adolescenciji ili odraslom dobu, 25 do 70% inficiranih će razviti kliničku sliku infektivne mononukleoze. U razvijenim zemljama, oko 50% osoba dobija primarnu infekciju u adolescenciji i u ovoj grupi se registruje najveći broj slučajeva infektivne mononukleoze [2]. Komplikacije u toku infektivne mononukleoze su retke, ali se povremeno ipak javljaju i mogu biti hematološke, neurološke, kardijalne, pulmonalne, mogu se manifestovati na jetri i slezini, pa čak dovesti i do smrtnog ishoda [3-6]. Najznačajnije kardijalne komplikacije su miokarditis i perikarditis [7-9].

Prikaz bolesnika

Bolesnik je muškarac, star 18 godina, učenik iz Kragujevca. Razboleo se naglo, iz punog zdravlja, šest dana pre hospitalizacije sa povišenom temperaturom do 39°C, otežanim gutanjem i disanjem, otokom žlezda na vratu, malaksalošću. Ambulantno je lečen pet dana, benzil-prokain-penicilinom, bez vidljivog učinka. Pri prijemu na Infektivno odeljenje 5.12.2003. godine, bolesnik je bio svestan, orijentisan, visoko febrilan, adinamičan, anikteričan, otečenih kapaka, eupnoičan, bez ospe. Nos zapušten, ždrelno jako hiperemično, tonzile hipertrofične sa obostrano prisutnim lakunarnim naslagama. Palpirani su subokcipitalni, retro- i presternokleidomas-

toidni kao i submandibularni limfni čvorovi do veličine jajeta, lako osetljivi, elastični, pokretni. Na plućima normalan disajni šum. Srčana radnja ritmična, tahikardična, frekvencija: 102/min, (prati febrilnost), tonovi jasni, ne diferenciraju se šumovi, TA: 120/80 mmHg. Jetra se palpirala za 2 cm ispod desnog rebarnog luka, lako osetljiva, glatka, elastična. Slezina se palpirala za 2 cm ispod levog rebarnog luka, sličnih karakteristika. Meningealni znaci su bili negativni.

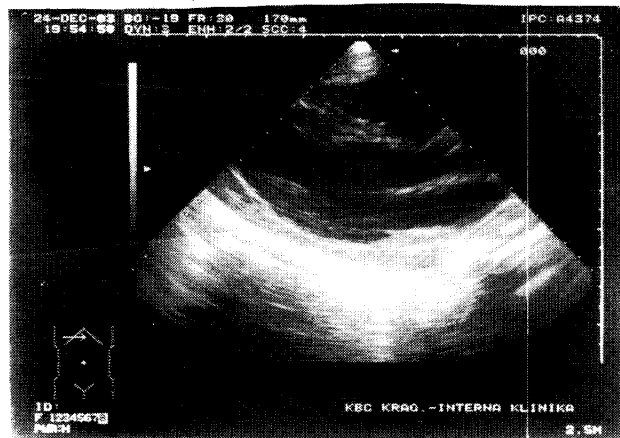
Hematološke analize su ukazivale na umereno ubranu sedimentaciju (40 mm/prvi sat sat) i leukocitozu ($18 \times 10^9/l$) sa dominacijom limfocita (60%) i prisustvom atipičnih limfocita (16%) u perifernom razmazu. Biohemijske analize su ukazivale na lako do umereno povišene aktivnosti serumskih transaminaza (AST: 80 U/l, ALT: 125 U/l) uz normalne vrednosti bilirubina. Brisom ždrelca, trećeg dana hospitalizacije, izolovan je *Staphylococcus aureus* 60%. Ultrazvučni pregled trbuha ukazao je na hepatomegaliju (k-k promer 150 mm) i splenomegaliju (k-k promer 140 mm), uz normalnu ehogenost. U elektrokardiografskom nalazu (EKG) bila je prisutna sinusna tahikardija, bez drugih abnormalnosti. Serološkim analizama dokazana su heterofilna antitela na ovčje eritrocite u titru 1/320 (Paul-Bunnell-test), kao i antitela na virus-kapsidni antigen EBV u IgM klasi (ELISA test). Bolesnik je na našem odeljenju lečen simptomatski i kauzalno (Cefazolin) i već od petog dana hospitalizacije dolazi do postepenog povlačenja većine simptoma i znakova bolesti uz normalizovanje biohemijskih parametara. Međutim, zbog održavanja supfebrilnosti, izražene dispneje i pojave prekordijalnih senzacija u vidu palpitacija, 19. dana hospitalizacije je konsultovan kardiolog koji je objektivnim pregledom utvrdio: tahikardiju (koja je bila nesrazmerna visini temperature), tmuo I srčani ton i blag sistolni šum na vrhu srca. Ponovljeni EKG je pokazivao

Skraćenice

KBC	- Kliničko-bolnički centar
EBV	- Epstein-Barr virus
ALT	- alanin-aminotransferaza
AST	- aspartat-aminotransferaza
k-k pormer	- kraniokaudalni promer
ELIZA	- imunoenzimski esej
EKG	- elektrokardiogram
DNK	- dezoksiribonukleinska kiselina

sinusnu tahikardiju i plitko negativne T-talase u V_2 - V_4 . Iz tih razloga bolesnik je 24. dana bolesti premešten na Kardiološko odeljenje Interne klinike, gde su sprovedene dodatne dijagnostičke procedure. Na teleradiografskom pregledu srca i pluća uočena je lako uvećana srčana senka, a ultrazvučnim pregledom srca uočen je raslojen perikard, zadebljanih zidova, sa prisutnim izlivom i naglašenim interventrikularnim septumom.

Imunološke analize su ukazivale na odsustvo antinukleusnih antitela, normalne vrednosti imunskih kompleksa i povišene vrednosti imunoglobulina klase M i G. Nije registrovan dijagnostički značajan

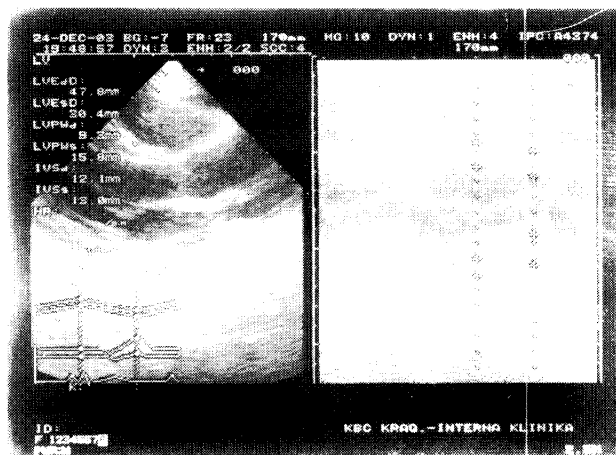


Slika 1. Perikardijalni izliv kod bolesnika sa infektivnom mononukleozom

Fig. 1. Pericardial effusion in a patient with infectious mononucleosis

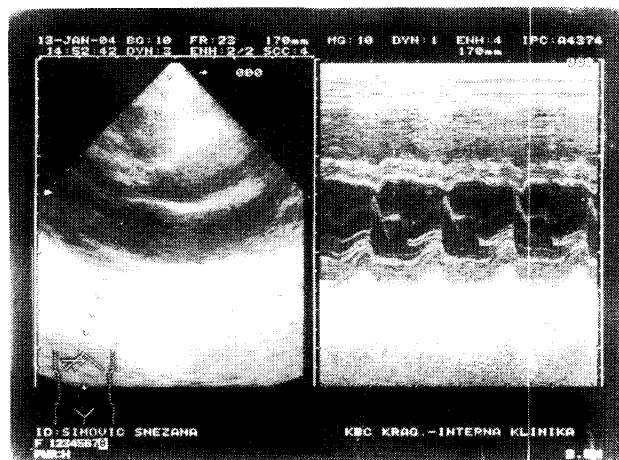
potrast titra antitela na *Coxsackie B* [1-6] virus u parnim uzorcima seruma. Transvenska endomiokardna biopsija nije urađena iz tehničkih razloga. Bolesnik je na Kardiološkom odeljenju lečen nesteroidnim antiinflamacijskim lekovima, beta blokatorima, antibioticima i ostalom simptomatskom terapijom, što je dovelo do subjektivnog poboljšanja i normalizacije ultrazvučnog nalaza na sreću. Perikardni izliv se povlači (40. dan bolesti), a interventrikularni septum je manje naglašen.

Promene u EKG su se normalizovale. Sve vreme boravka na Kardiološkom odeljenju bolesnik je bio hemodinamički stabilan, bez poremećaja srčanog ritma. Od 35. dana bolesti postaje afebrilan, a 50. dana od početka bolesti je otpušten bez subjektivnih



Slika 2. Naglašen interventrikularni septum kod istog bolesnika
Fig. 2. A marked ventricular septum in the same patient

tegoba sa lako izraženom sinusnom tahikardijom u objektivnom nalazu.



Slika 3. Regresija ehokardiografskog nalaza

Fig. 3. Regression of echocardiographical findings

Diskusija

Kada se EBV prenosi putem pljuvačke (a to je najčešći put), do infekcije dolazi kontaktom virusa sa epitelnim ćelijama orofarinksa, gde već započinje njegova replikacija. Cirkulišući B-limfociti se sekundarno inficiraju u bliskom kontaktu sa epitelnim ćelijama. Daljom cirkulacijom B-limfocita po organizmu, dolazi do generalizacije infekcije. Inficirani B-limfociti reaguju na dva načina: replikuju kompletni virion i umiru, oslobađajući ga i u inficiranom limfocitu virus se stvara u nekompletnom obliku u vidu epizoma ili plazmida i ostaje u ćelijama (latentna infekcija). Ovakva vrsta infekcije indukuje proliferaciju B-limfocita poliklonskog tipa [10]. Poliklonska aktivacija B-limfocita je praćena njihovom proliferacijom i diferentovanjem u pravcu

plazma ćelija, koje luče antitela. Antitela su usmerena s jedne strane prema antigenima EBV i blokiraju prenošenje virusa na ćelije koje nisu inficirane, ograničavajući infekciju. S druge strane, stvaraju se i brojna autoantitela usmerena na brojne ćelije domaćina (eritrocite, trombocite, miokardne ćelije, Švanove ćelije itd.). Do aktivacije autoreaktivnih limfocita u toku EBV infekcije može doći i usled ekspresije novih antigena (neoantigena), ukrštene reaktivnosti aktivisanih limfocita ili sintetisanih antitela sa sopstvenim antigenima, aktivacije antigenprezentujućih ćelija (makrofaga i dendritičnih ćelija), lokalne produkcije citokina itd. [11]. Vezivanjem autoantitela za odgovarajuće antigene ispoljene na membrani miofibrila, dolazi do aktivacije sistema komplementa ili citotoksičnosti koja je zavisna od antitela, što dovodi do oštećenja srčanih ćelija. U stvari, ovaj mehanizam autoimunskog oštećenja miokardnih ćelija, u potpunosti odgovara drugom (citotoksičnom) tipu preosetljivosti [12]. Takođe, jedan od mogućih mehanizama oštećenja miokardnih ćelija je i povećano stvaranje slobodnih radikala, koji toksički oštećuju miokard [13]. Istovremeno, dejstvom drugih etioloških faktora (hipoksije) može se smanjiti aktivnost fizioloških meha-

nizama, kojima se formirani slobodni radikali neutrališu. Za oštećenje ćelije dejstvom slobodnih radikala posebno su važni mehanizmi lipidne peroksidacije, cepanja polipeptidnih lanaca i prekida u strukturi molekula DNK. Sve to dovodi do značajnog poremećaja funkcije i strukture ćelijskih organela miofibrila [14]. Direktno - citocidni efekat EBV virusa nema veći patogenetski značaj u oštećenju srčanih ćelija [5].

Zaključak

Mioperikarditis je moguća komplikacija u toku infektivne mononukleoze, koju su neki autori opisali u svojim saopštenjima [15-17]. Naravno, za egzaktnu dijagnozu miokarditisa neophodno je uraditi transvensku endomiokardnu biopsiju, što ovde, iz razumljivih razloga nije učinjeno. Međutim, s obzirom na klinički tok bolesti i na činjenicu da je u bolesnika isključena sistemska bolest vezivnog tkiva, kao i da nije nađen dijagnostički značajan porast titra na *Coxsackie* viruse grupe B (glavni predstavnici kardiotropnih virusa), može se govoriti o verovatnoj dijagnozi mioperikarditisa u toku akutne EBV infekcije.

Literatura

1. Brkić S, Jovanović J, Preveden T, Vukobratov Z. Serološki profil Epstein-Barr virusne infekcije u akutnoj infektivnoj mononukleozi. *Med Pregl* 2003;56(1-2):7-16.
2. Miller G. The switch between latency and replication of Epstein - Barr virus. *J Infect Dis* 1990;161:833-44.
3. Cohen JL. Epstein - Barr virus infection, including infectious mononucleosis. Chapter 186. In: *Harrisons principles and practice of internal medicine*. 14th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1997.
4. Schooley RT. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Douglas GE, Bennet JE, eds. *Principles and practices of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone. 1995:1364-77.
5. Đorđević M, Simonović J, Žerjav S, Dokić LJ. Ikterični oblici primarne Epstein-Barr virusne infekcije: prikaz dva bolesnika. *Acta Inf Yu* 2001;(3):317-21.
6. Šašić M, Jevtović D, Veljković S, Savić S, Nikolić S, Jovanović LJ, et al. Spontana ruptura slezine u toku infektivne mononukleoze: preporuke za kliničku praksu. *Acta Inf Yu* 1998;(3):49-56.
7. Hoagland RJ. Mononucleosis and heart disease. *Am J Med Sci* 1964;(3):248-51.
8. Shapiro SC, Dimich I, Steier M. Pericarditis as the only manifestation of infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* 1973;126:662.
9. Frishman W, Kraus ME, Zabkar J. Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. *Chest* 1977;1:219-20.
10. Jovanović J. Epstein-Barr virusne infekcije. U: Dimić B, Jovanović J, eds. *Akutne infektivne bolesti*. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1995:319-29.
11. Živančević-Simonović S. Autoimunost i autoimunske bolesti. U: Đukić A, Đurđević P, Živančević-Simonović S, Jurišić V, Mijatović LJ, eds. *Opšta patološka fiziologija*. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2002:127-37.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Disease Caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. In: *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000:404-23.
13. McCance KL. Altered cellular and Tissue Biology. In: McCance KL, Huether SE, ed. *Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children*. St. Louis: Mosby; 1998:44-81.
14. Playfair JHL, Lydyard PM, Lakhani SR. Cells and tissues: damage and repair. In: *General pathology, microbiology and immunology for health care students*. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1998:15-31.
15. Hudgins JM. Infectious mononucleosis complicated by myocarditis and pericarditis. *JAMA* 1976;235(24):2626-7.
16. Frishman W, Kraus ME, Zabkar J, Bracks V, Aletso D, Dixon LM. Infectious mononucleosis and fatal myocarditis. *Chest* 1977;72(4):535-8.
17. Anderson JP. Clinical aspects on Epstein-Barr virus infection. *Scand J Infect Dis* 1991;80(Suppl): 94-104.

Summary

Introduction

Complications associated with infectious mononucleosis are rare, but occasionally they can occur involving hematological, neurological, cardiological and pulmological complications, as well as liver and spleen disorders, sometimes with lethal outcome. The most important cardiac complications are myocarditis and pericarditis.

Case report

An 18-year-old male patient was admitted to the Departement of Infectious Diseases with clinical picture of infectious mononucleosis, while symptoms appeared 7 days before admission. He was under observation and treatment for nineteen days when clinical, radiographic and echocardiographic findings revealed development of myopericarditis and he was transferred to the Cardiology Department. He was treated with non-steroidal antiinflammatory drugs, beta-blockers, antibiotics

and other symptomatic therapy. He became afebrile 35 days after admission, and was discharged on the 50th day in good condition.

Discussion

Myocarditis may develop as a complication of an infectious disease, and is usually caused by a direct viral infection, as well as, toxic and autoimmune mechanisms. Myocarditis attributed to Epstein-Barr virus infection is probably caused by autoimmune mechanisms: autoantibodies activate the complement or cause cellular cytotoxicity.

Conclusion

Myopericarditis is not a common complication of acute Epstein-Barr virus infection. Transvenous endomyocardial biopsy is an established method required for exact diagnosis. In this case it was not done, due to some technical reasons. Thus, there is a high probability that this patient had myopericarditis.

Key words: Epstein-Barr Virus Infections + complications; Myocarditis; Pericarditis

Rad je primljen 26. VII 2004.

Prihvaćen za štampu 3. VIII 2004.

BIBLID.0025-8105:(2006):LIX:9-10:490-493.