

EPSTEIN-BARR VIRUSNI HEPATITIS SA POJAVOM IKTERUSA - PRIKAZ SLUČAJA

Vuk R. Vuković¹, Željko Mijailović² i Nemanja Borovčanin³

¹ Garnizonska ambulanta Kragujevac,

² Infektivna klinika, Klinički centar Kragujevac,

³ Odeljenje za transfuziologiju, Vojnomedicinska akademija (VMA), Beograd

EPSTEIN-BARR VIRUS HEPATITIS ASSOCIATED WITH ICTERUS - CASE REPORT

Vuk R. Vuković¹, Željko Mijailović² i Nemanja Borovčanin³

¹ Garrisons ambulance Kragujevac,

² Infective Clinic, Clinical Center Kragujevac,

³ Department for transfusiology, Military Medical Academy (MMA), Belgrade

SAŽETAK

Prikaz slučaja Retka klinička manifestacija primarne Epstein-Barr virusne infekcije je akutni hepatitis s pojavom ikterusa. Međutim, ponekad je i jedina manifestacija bolesti. U radu je prikazan bolesnik kod koga se razvio Epstein-Barr virusni hepatitis s ikterusom, dugotajnom febrilnošću sa anginom i limfadenopatijom koji su i karakteristični za infektivnu mononukleozu. Etiološka dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu pozitivnog Monolates testa i nalaza specifičnih antitela u IgM klasi na Epstein-Barr virus kapsidni antigen u serumu obolelog.

Diskusija Patogenetski mehanizmi koji oštećuju hepatocit i uzrokuju pojavu holestaze u toku EBV infekcije nisu u potpunosti razjašnjeni. Pretpostavlja se da EBV ne ispoljava direktan citocidni efekat na hepatocite, već da je oštećenje hepatocita uzrokovano toksičnim dejstvom slobodnih radikala, lipidnom peroksidacijom. Pacijenti s infektivnom mononukleozom imaju autoantitela protiv enzima superoksid-dismutaze, koja koče njegov antioksidantni efekat. Kao rezultat tih aktivnosti, slobodni radikali se akumuliraju u hepatocitima i izazivaju njihovo oštećenje.

Zaključak Ikterični oblici EBV infekcije su retki. U diferencijalnoj dijagnozi žutica izazvanim infektivnim agensima, ne treba zaboraviti na EBV.

Ključne reči: Epstein-Barr virus, Humani virusni hepatitis, žutica.

UVOD

Epstein-Barr virus (EBV) pripada familiji *Herpesviridae*, potfamiliji *Gammaherpe-svirinae* i rodu *Lymphocryptoviru*. Virusni genom kodira sintezu oko 150-200 različitih proteina, od kojih je manji deo identifikovan i svrstan 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 deteminišući membranski antigen (LYDMA). EBV pokazuje visok afinitet ka limfocitnom tkivu i to na

ABSTRACT

Case report Acute hepatitis with icterus is a rare clinical manifestation of primary EBV infection. However, sometimes it is the only manifestation of the disease. This is a case report of a patient with EBV hepatitis associated with icterus, long-lasting fever with pharyngitis and lymphadenopathy, which are characteristics of infectious mononucleosis. The etiologic diagnosis was confirmed by the positive Monolates test and by detection of specific antibodies (class IgM) to EBV VCA in patient's serum.

Discussion The pathogenic mechanisms which cause destruction of hepatic cells and provoke cholestasis during EBV infection have not been explained 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 superoxide-dismutase enzyme, which neutralize enzyme's antioxidant effect. As a result of these actions, 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; Hepatitis Viral Human; Jaundice

prvom mestu prema B-limfocitima (5). Primarna infekcija EBV najčešće se odigrava u detinjstvu i tada uglavnom protiče asimptomatski, uz serokonverziju.

Kada se infekcija EBV javi u adolescenciji ili odraslom dobu, ona izaziva infektivnu mononukleozu u 35% do 50% slučajeva (6).

Povremeno, virus se može ponovo aktivirati i obično se ova reaktivacija manifestuje u vidu rekurentnog parotitisa, uveitisa, intersticijske pneumonije, a do reaktivacije dolazi u visokom procentu kod bolesnika sa AIDS-om.

Kod veoma malog broja osoba inficiranih EBV može se javiti Burkitt limfoma i karcinoma nazofa-

rinkska, dva retka tumora. EBV izgleda da igra značajnu ulogu u pojavi ovih malignih bolesti, ali verovatno nije jedini uzrok bolesti (2, 6). Akutni hepatitis sa pojavom ikterusa je retka klinička manifestacija primarne Epstein-Barr virusne infekcije. Međutim ponekad može biti i jedina manifestacija bolesti, i ona se manifestuje ikterusom i dugotrajnom febrilnošću, ponekad i bez angine i limfanopatije koji su karakteristični za infektivnu mononukleozu.

Za postavljanje dijagnoze EBV infekcije, od rutinskih analiza, važan je nalaz kompletne krvne slike. Najčešće se nalazi leukocitoza s limfocitozom i više od 5% virocita. Nekada se može naći i blaga neutropenija i trombocitopenija (2, 3, 5, 6). U 90% biohemijskih analiza nailazimo na povišenu aktivnost transaminaza. Međutim, etiološka dijagnoza EBV infekcije može se postaviti isključivo virusološkim i serološkim analizama. Virusološka analiza usmerena je ka dokazivanju 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 virusni-kapsidni-antigen (VCA) EBV-a u IgM klasi, koja se javljaju s početkom bolesti i obično se održavaju 1 do 2 meseca (2-4). Za dokazivanje heterofilnih antitela, danas se koristi *Monolater* test, koji je potisnuo nespecifični doskora korišćeni *Paul-Bunnell-Davidsonov* test (1, 2, 4, 5).

PRIKAZ BOLESNIKA

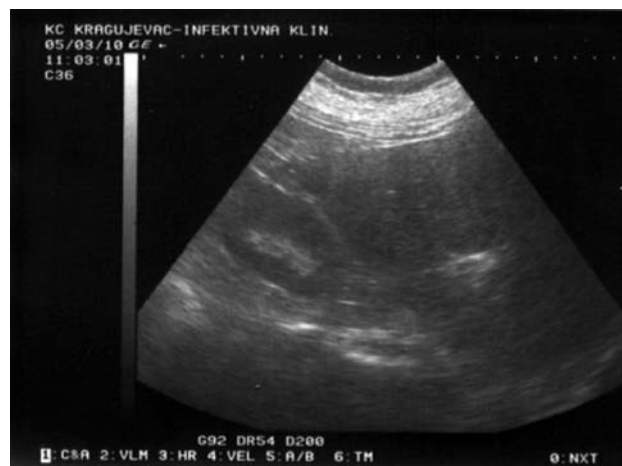
Bolesnik star 31 godinu, radnik po zanimanju, razboleo se 19.2.2010. godine. Bolest je počela naglo s gušoboljom, mučninom i visokofebrilnom temperaturom 39,5 °C. Osećao je malaksalost, apetit je bio slab i u nekoliko navrata je povraćao. Lečen je ambulantno *per os* antibiotskom terapijom, klaritromicin, amoksicilin. Temperatura, gušobolja i mučnina održavale su se sve do hospitalizacije. Nekoliko dana pre hospitalizacije je primetio da ima tamno prebojenu mokaću, a na dan hospitalizacije da ima žutu prebojenu kožu i vidljive sluznice. Posle pregleda, hospitalizovan je na Infektivnoj klinici. U ličnoj anamnezi, negirao je faktore rizika za parenteralnu ekspoziciju primarno hepatotropnim virusima.

Pri prijemu 26.2.2010. godine, bolesnik je bio svestan, orijentisan, eupnoičan, afebrilan, gojazan, acijanotičan, kardio-cirkulatorno stabilan. Koža ikterično prebojena, bez ospi i znakova hemoragijskog sindroma. Sklere su ikterično prebojene. Ždrelo

hiperemično, tonzile hipertrofične, s prljavo beličastim naslagama. Kosmati deo glave bio je palpatorno bolno neosetljiv kao i tragusi, mastoidni predeo i Valeove tačke. Stetoakustični nalaz na srcu i plućima uredan. Jetra i slezina se palpiraju 1 cm pod rebarnim lukom. Meningealni znaci negativni.



Slika 1. Ehosonografska slika jetre, žučne kese i slezine.



Slika 2. Ehosonografska slika jetre, žučne kese i slezine.



Slika 3. Ehosonografska slika jetre, žučne kese i slezine.

Rutinske laboratorijske analize ukazale su na umereno ubranu sedimentaciju (SE 46 mm/prvi sat), leukocitozu ($13,1 \times 10^9/l$) uz izraženu limfocitozu 62 %. Aktivnost serumskih transaminaza bila je povišena (S-ALT-336 U/l, S-ALT 436 U/l) drugog dana prijema, da bi već sutradan iznosile (S-ALT-471 U/l, S-ALT 763 U/l) uz izraženu hiperbilirubinemiju (ukupni bilirubin-208,9mmol/l, direktni bilirubin-130,2mmol/l). S-alfa amilaza 36 IJ/l, U-alfa amilaza-616 IJ/l. Enzimi holestaze su takođe bili povišeni (AF-246 U/l, gGT 294 U/l). Urea/3,8, kreatinin/85, glikemija/6,3, urin proteini+, bilirubin+++ , urobilinogen u tragu, 10/15 Le, dosta bakterija. Serološke analize: anti HAV IgM Ø, HbsAg Ø, anti HCV Ø, Monolateral test Ø CMV IgM Ø, CMV IgG+, EBV IgM+, EVB IgG+.

Simptomi	Učestalost pojavljivanja (u %)
Gušobolja	82
Malaksalost	51
Glavobolja	51
Mijalgija	21
Drhtavica	16
Bol u trbuhu	8
Kašalj	5
Povraćanje	5
Atralgije	2

Tabela 1. Simptomi infektivne mononukleoze

Klinički znaci	Učestalost pojavljivanja (u %)
Limfadenopatija	94
Angina	84
Povišena temperatura	76
Splenomegalija	52
Hepatomegalija	12
Enantem nepca	11
Ospa	10
Žutica	5

Tabela 2. Klinički znaci infektivne mononukleoze

Na radiografiji pluća nisu uočene patološke promene. Ehosonografskim pregledom abdomena videna je hiperehogena jetra (k-k promera 149 mm) bez fokalnih promena (Slika 1, 2 i 3), žučna kesa bez znakova kalkuloze, smanjenog volumena, zadebljanog zida do 7mm. Žučni putevi nisu dilatirani. Slezina je bila promera (k.k 135mm), homogena. Oko stabla *a. hepaticae* i oko vrata žučne kese, viđeni su uvećani limfni nodusi, veličine do 22mm (Slika 1, 2 i 3).

Bolesnik je lečen hepatoprotektivnom, simptomatskom i antibiotskom terapijom i 21 dan posle početka bolesti došlo je do normalizacije telesne temperature, subjektivnog i objektivnog poboljšanja, uz postepenu normalizaciju većine biohemijskih parametara (ukupni bilirubin 53,6mmol/l, S-AST 98U/l, S-ALT-166.U/l).

DISKUSIJA

Posle duge inkubacije koja može da traje od 30 do 50 dana, infektivna mononukleoza manifestuje se odgovarajućom kliničkom slikom i hematološkim i serološkim parametrima. Bolest se najčešće ispoljava kao angina s uvećanim limfnim žlezdama vrata (angiozni oblik), ređe kao generalizovana limfadenopatija (glandularni oblik), ili kao febrilno stanje bez upadljivog drugog kliničkog nalaza (tifozi oblik). U anginoznom obliku javljaju se gušobolja, malaksalost i povišena temperatura. Pregledom ždrela zapaža se eksudativna angina s petehijalnim enante-mom na granici između mekog i tvrdog nepca. Limfne žlezde vrata su otečene i bolne. Na licu su vidljivi otoci kapaka. Uvećana slezina se zapaža u 52% bolesnika. Ređe se viđa bolna i uvećana jetra (kod oko 12% bolesnika), mada su aminotransferaze skoro uvek umereno do znatno povišene. Pojava ikterusa (do 5%) podseća na akutni virusni hepatitis. Prolazna, makulopapulozna ospa javlja se kod oko 5% bolesnika, a njena pojava je često u vezi s terapijom ampicilinom. Najvažniji klinički simptomi i znaci bolesti izneti su u tabelama 1 i 2 (2). Infektivna mononukleoza je u osnovi benigno oboljenje, s dobrom prognozom. Komplikacije su retke, ali moguće, neke su i veoma ozbiljne. Nekada su i jedina klinička manifestacija bolesti. Najteža, ali i najređa, komplikacija u toku infektivne mononukleoze jeste ruptura uvećane slezine koja zahteva hitnu splenektomiju.

Kao neurološke komplikacije mogu se javiti serozni meningitis, encefalitis, retrobulbarni neurontitis, mijelitis *Guillain-Barreov* sindrom, paralize kranijalnih nerava, neuropatija brahijalnog plexusa, optički neuritis, psihoze i drugo (7, 8).

Od hematoloških komplikacija viđa se trombocitopenija i hemolizna anemija (9).

Hladni aglutinini, najčešće IGM klase, prisutni su u oko 80% bolesnika s hemoliznom anemijom (9). Ona je klinički uočljiva u toku druge ili početkom treće nedelje bolesti i najčešće traje do dva meseca. Trombocitopenija je najverovatnije autoimunskog karaktera (6). Od kardijalnih komplikacija mogu se videti miokarditisi i mioperikarditisi, a od pulmonalnih najvažniji su intersticijski pneumonitis i opstrukcija disajnih puteva uvećanim cervikalnim limfnim čvorovima (10).

Kod skoro 90% bolesnika s infektivnom mononukleozom beleže se umereno povišene aktivnosti transaminaza, što govori o leziji jetre. Čak i u slučajevima kada ne postoje klinički znaci oštećenja jetre, u njoj se uvek nalaze odgovarajuće patohistološke promene. Svetlosnom mikroskopijom beleže se fokusi nekroze jetrinog parenhima, uz bogate infiltrate sastavljene od velikih, atipičnih limfocita (11). Zapaženo je da ti limfociti infiltriraju portne prostore, sinusoidne i parenhim, a mogu imati fokalni ili difuzni raspored (11). Ređe može nastati i akutni hepatitis s pojavom ikterusa (12, 13) što se i desilo kod prikazanog bolesnika. U nekim slučajevima hepatitis je praćen i pojavom ascitesa (14), a opisan je i autoimunski hepatitis posle EBV infekcije (15). U 30% bolesnika streptokokna infekcija ždrela prati infektivnu mononukleozu.

Sami patogenetski mehanizmi koji dovode do oštećenja hepatocita i pojave holestaze u toku EBV infekcije nisu u potpunosti razjašnjeni. Neki podaci govore da oštećenje nastaje usled oslobađanja slobodnih radikala (reaktivnih oblika kiseonika), a ne usled direktnog citocidnog efekta (16, 17). Slobodni radikali mogu da oštete ćelije mehanizmima lipidne peroksidacije membrane, cepanjem polipeptidnih lanaca i oštećenjem DNK molekula (18).

Ali ćelije raspolažu i mnogobrojnim enzimskim i neenzimskim sistemima kojima neutrališu stvorene radikale i na taj način štite svoj integritet i funkciju. Najvažniju ulogu tu svakako ima superoksid-dismutaza, katalaza i glutation-peroksidaza (18).

Dok traje infektivna mononukleozna, u okviru monoklonske aktivacije B-limfocita, stvaraju se mnogobrojna autoantitela. Pored ostalih, dokazana su i autoantitela protiv enzima superoksid-dismutaze, koja koče njegov anti-oksidativni efekat (pretvaranje superoksidnog anjona u vodonik-peroksid) (17). Posledica toga je da kiseonični radikali, peroksidacijom lipida oštećuju membranu hepatocita, što povećava njenu propustljivost za jone kalcijuma i oštećenja mikrotubula. Promene nastale kod hepatocita izazivaju poremećaj transporta sastojaka žuči, a time i intrahepatičku holestazu (17).

Postoje i neki drugi patogenetski mehanizmi oštećenja hepatocita u toku EBV infekcije, pa se pominje i drugi (citotoksični) tip reakcije preosetljivosti (15). Moguće je, naime, da se neka od autoantitela, nastalih u sklopu poliklonske 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 (15, 19).

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

SKRAĆENICE

- Anti HAV IgM** - Antitelo na hepatitis A virus u IgM klasi
Anti HCV - Antitelo na hepatitis C virus
ADCC - Od antitela zavisna ćelijska citotoksičnost
AF - Alkalna fosfataza
ALT - Alanin aminotransferaza
AST - Aspartat-aminotransferaza
EBV - Epstein- Barr virus
EBV VCA - EBV kapsidni antigen
EBV NA - EBV nuklearni antigen
EBV EA - EBV rani antigen
γGT - Gama-glutamil transpeptidaza
HBsAg - Hepatitis B površni antigen
LYDMA - Limfocit-determinišući membranski antigen
PCR - Polimeraza lančana reakcija

LITERATURA

1. Jerant-Pantić V. Medicinska virusologija, Beograd, Medicinska knjiga, 1995.
2. Schooley RT. Epstein Barr virus (Infectious mononukleosis). 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 mononukleozi. Med Pregled 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 JI. 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 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.
12. 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.
13. 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): 821-824.
14. Deveraux CE, Bemiller T, Brann O. Ascites and severe Hepatitis complicating Epstein-Barr infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (1): 236-40.
15. Vento S, Guella 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): 608-09.
16. Šorđević M, Simonović J, Đokić Lj. Ikterični oblici primarne Epstein-Barr virusne infekcije: prikaz dva bolesnika. *Acta Inf Yu* 2001; 6: 317-21.
17. Shaade L, Meilecke R, Butggen S, Ritter K. Mangan-superoxid-dismutase-hemmende autoantikörper bei der cholestaishen Epstein-Barr-virus-hepatitis. *Dtsch. Med. Wochenschr* 1998; 123 (49): 1478-82.
18. Živančević Simonović S. Povreda ćelije i reakcije ćelije na povredu. In: Živančević-Simonović S, ed. *Opšta patološka fiziologija*, Kragujevac, Medicinski fakultet, 2002; 2: 27-48.
19. Čanović P, Gajović O, Todorović Z. i Mijailović Ž. Epstein-Barr virusni hepatitis. *Med. Pregl* 2006; LIX (3-4): 179-82.