

HEPATITŲ ETIOLOGIJA VAIKŲ AMŽIUJE: EPŠTEIN-BARO VIRUSINIS HEPATITAS

**VAIDOTAS URBONAS¹, IRENA ALIŠAUSKIENĖ¹, RIMANTĖ VENCLOVIENĖ¹,
REGINA FIRANTIENĖ², REGINA ĖMUŽYTĖ²**

¹Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: *Epšteina-Baro virusas, hepatitas, infekcinė mononukleozė, vaikai.*

Santrauka

Epšteina-Baro viruso (EBV) dažniausia klinikinė forma – infekcinė mononukleozė (IM). Virškinimo trakto pažeidimo požymiai būna nežymūs – pilvo skausmas, nedidelis alanininės (ALT) ir asparagininės (AST) transaminazių padidėjimas, hepatosplenomegalija, daug rečiau – kepenų uždegimas. Sunkios eigos hepatitas, kepenų nepakankamumas pasitaiko labai retai, dažniausiai imunosupresiniams asmenims. Šiame straipsnyje aprašomi du EBV hepatitu sirgę ligoniai, kurie gydėsi Vaikų ligoninėje, taip pat pateikiama EBV hepatitų literatūros apžvalga.

IVADAS

EBV – herpesviridae šeimos, B limfotropinis herpes virusas, kuriuo yra užsikrėtę daugiau kaip 90-95 proc. suaugusių žmonių visame pasaulyje. Jo sukeltų ligų klinikinis spektras labai platus – vieniems nesukelia ligos, o kitiems gali sukelti net navikus. Dažniausia klinikinė pirminės infekcijos išraiška – infekcinė mononukleozė. EBV infekcija mažiems vaikams dažniausiai yra besimptomė, IM santykinai dažniau suserga paaugliai ir jauni suaugę (1-3).

Infekcijos šaltinis yra tik žmogus, sergantis infekcine mononukleoze ar EBV nešiotojas. Virusas dažniausiai plinta per infekuotas seiles, retai – perpylus kraują, persodinus organą, lytiniu ir transplacentiniu būdu.

Epšteina-Baro virusui patekus su seilėmis į nosiaryklę, šis pradeda daugintis epitelio ląstelėse ir netrukus užkrečia B limfocitus. Kai organizmo imuninis atsakas yra pakankamas, dėl infekuotų B limfocitų proliferacijos aktyvuojami ir T limfocitai, veša limfoidinis audinys įvairiuose organuose. Po 30-50 dienų nuo užsikrėtimo gali atsirasti klasikiniai IM simptomai – faringotonzilitas, karščiavimas, limfadenopatija, hepatosplenomegalija. Dėl T limfocitų atsako kraujyje nustatomas padidėjęs bendras limfocitų skaičius, taip pat randami netipiniai limfocitai. Epšteina-Baro viru-

su infekuoti B limfocitai transformuojasi į plazmocitus, o jie gamina vadinamus heterofilinius antikūnus. Daugeliui ligonių, esant nesutrikusiai imuninei sistemai, ūminė liga baigiasi savaiminiu pasveikimu.

Paciento, persirgusio infekcine mononukleoze, organizme EBV latentinės būsenos išlieka B limfocituose visą gyvenimą (3).

Infekcinės mononukleozės komplikacijos retos, bet labai įvairios (4).

Virškinimo trakto pažeidimo požymiai dažniausiai nežymūs – ALT ir AST padidėjimas (2-3 kartus virš viršutinės normos), pilvo skausmas, hepatosplenomegalija, daug rečiau – gelta (<5 proc. atvejų) ir hepatitas su vidutiniškai padidėjusiomis transaminazių koncentracijomis (5-10 kartų). Ypač retos mirtinos komplikacijos – ūminis kepenų nepakankamumas ar blužnies plyšimas (5).

Darbo tikslas - aprašyti Epšteina-Baro virusinio hepatito klinikinius atvejus vaikų amžiuje ir apžvelgti literatūrą apie šią retą ligą.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Retrospektyvinis tyrimas. Vaikų ligoninėje peržiūrėtos ligos istorijos vaikų, kurie 2005-2011m.m. gydėsi dėl Epšteina-Baro viruso sukulto hepatito. Rasti du ligoniai ir išnagrinėta jų ligos eiga.

Literatūra apžvelgta naudojant tarptautines paieškų sistemas.

Pateikiame du Epšteina-Baro virusinio hepatito atvejus, kurie buvo nustatyti Vaikų ligoninėje.

Pirmas atvejis. 17 metų vaikas 2010 09 20, aštuntą ligos dieną kreipėsi į Vaikų ligoninės priėmimo skyrių dėl intensyvėjančio sauso kosulio, tris dienas trunkančio febrilaus karščiavimo, šaltkrėčio. Atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas - leukocitų - $5,64 \times 10^9/l$, trombocitų - $128 \times 10^9/l$, neutrofilų - 59,2 proc., limfocitų - 29,6 proc., monocitų - 8,5 proc., krūtinės ląstos rentgenograma – be pakitimų. Paskirtas gydymas namuose geriamu klaritromicinu 500 mg 2 kartus per dieną. Vienuoliktą ligos dieną pakartotinai atvyko į VUVL priėmimo skyrių dėl blogėjančios bū-

klės – bendro silpnumo, febrilaus karščiavimo iki 40 °C, stipraus šaltkrėčio kylant temperatūrai, sauso, intensyvėjančio, priepuolinio kosulio, vėmimo kosulio priepuolio metu, patamsėjusio šlapimo. Objektyviai stebima odos ir sklerų švelni gelta, liežuvis su gelsvu apnašu, minkštojo gomurio ir žiočių lankų hiperemija, padidėję priekiniai (iki 2 cm skersmens) ir užpakaliniai (0,5 cm skersmens) kaklo limfmazgiai, pilvas palpuojant jautrus epigastriume, ties medialiniu kepenų kraštu, kepenų medialinis kraštas 3 cm, lateralinis 1,5 cm iš po dešinio šonkaulių lanko. Ligonis paguldytas į gastroenterologijos skyrių.

Atlikti laboratoriniai tyrimai: bendras kraujo tyrimas (1 lentelė): trombocitopenija, ryškėjanti limfocitozė, monocitozė, 3% atipinių limfocitų; ryškiai padidėję CRB (73,38→41,97 mg/l) prokalcitoninas, padidėjusios kepenų fermentų koncentracijos (2 lentelė): ALT, AST, gama gliutamiltanspeptidazės (gGT), šarminė fosfatazė, bendro bilirubino koncentracijos, vyraujant tiesioginiam bilirubinui; nedaug sumažėjusios bendro baltymo (59,7 g/l), albumino (32,03 g/l) koncentracijos; krešėjimo tyrimas – pailgėjęs aktyvuoto dalinio tromboplastino laikas (APTT - 78,6 s), protrombinas, fibrinogenas – norma; bendras šlapimo tyrimas – bilirubinurija, urobilinogenurija (131 mkmol/l), ketonurija (3,9 mmol/l), proteinurija (1 g/l), gliukozurija (5,5 mmol/l), inkstų funkcijos rodikliai – šlapalas, kreatininas – norma.

Ieškant ligos sukėlėjo atlikti tyrimai: hepatitų A (HAV IgM) ir B (HBsAg) markeriai – neigiami, imunofermentinės analizės (IFA) reakcija dėl ŽIV – neigiama. EBV IgM – teigiamas – (1,85), IgG – neigiamas, EBV DNR – 9730 kopijų/ml, CMV (citomegalo viruso) IgM ir IgG – neigiami, adenoviruso IgM teigiamas (1:1000 titras), *Mycoplasma*

1 lentelė. Bendro kraujo tyrimų duomenys

	09-23	09-25	09-27	10-05
Leukocitai(WBC) (*10e9/l)	7,94	6,46	8,34	7,19
Eritrocitai(RBC) (*10e12/l)	4,87	4,23	4,38	5,01
Hemoglobinas(HGB) (g/l)	141	122	127	142
Hematokritas(HCT) (%)	38,8	33,7	35,5	41,6
Trombocitai(PLT) (*10e9/l)	52	87	212	407
Lazdelės (%)			4	
Neutrofilai(NEUT) (%)	44,1	32,5	41	44,6
Limfocitai(LYMPH) (%)	49,5	57,9	45	46,6
Monocitai(MONO) (%)	4,0	8,5	7 + 3 atipiniai	7,1
ENG, mm/h			20	14

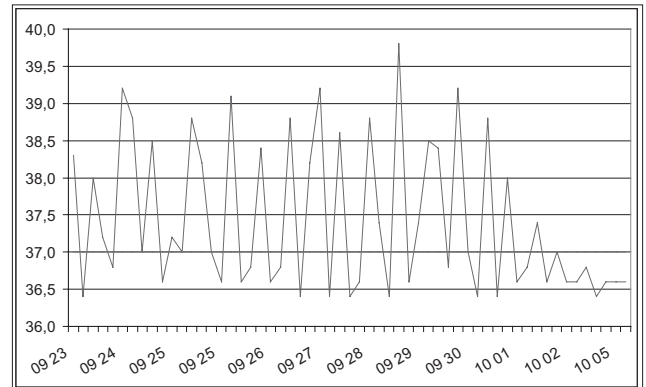
2 lentelė. Kepenų fermentų ir bilirubino tyrimų dinamika

	09-24	09-25	09-26	10-05
ŠF (ALP) (U/L)		197,3		94,7
ALT (GPT) (U/L)	109,3	191,7	208,5	46,6
AST (GOT) (U/L)	117,4	247,0	211,8	26,6
Gama GT (U/L)		102,7		35,8
Bilirubinas bendras (mkmol/l)	64,3	57,4		7,4
Bilirubinas tiesioginis (mkmol/l)	45,6	40,69		3,32

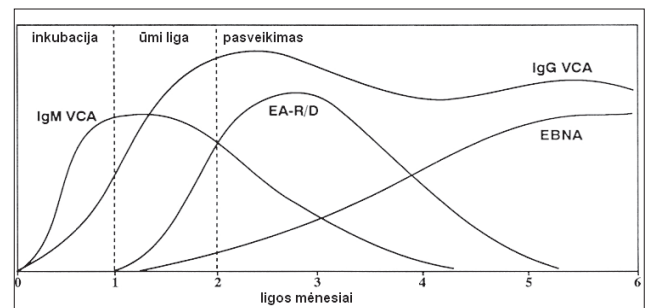
pneumoniae IgM – silpnai teigiamas, IgG – silpnai teigiamas, *Chlamydia pneumoniae* IgM – silpnai teigiamas, IgG – silpnai teigiamas. Kraujo, šlapimo, išmatų pasėliuose bakterijos neišaugo. Netiesioginė hemaglutinacijos reakcija su grupiniais salmonelių, jersinijų (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*) diagnostikumis – neigiama, mikroaglutinacijos reakcija su 13 leptospirų padermių – neigiama, *legionella pneumophila* antigeno šlapime nerasta. Pasėlyje nuo užpakalinės ryklės sienelės – Streptococcus pyogenes nerasta, Candida genties grybų gausiai. Atlikta Mantu reakcija su 2 TV tuberkulino – neigiama.

Pilvo organų echoskopija – kepenys padidėjusios, dešinė skiltis – 171 mm, audinys tolygus, kepenų vartuose limfmazgiai iki 12 mm, blužnis padidėjusi, ilgis -148 mm, audinys tolygus. Krūtinės ląstos rentgenograma vienuoliką ligos dieną – obstrukcinio bronchito požymiai, šešioliką dieną – kairės pusės pneumonija, tuomet auskultuojant plaučius – silpnas alsavimas kairėje, nuo aštuonioliktos ligos dienos išklausomi smulkūs drėgni karkalai kairėje krūtinės ląstos pusėje.

Vertinant turimus duomenis – karščiavimas, kosulys, gelta, ryklės paraudimas, kaklo limfmazgių padidėjimas, hepatosplenomegalija, auskultuojant plaučius – kairėje



1 pav. Paciento temperatūros kreivė stacionare



2 pav. Infekcinė mononukleozė, EBV antikūnų titrai (13)

silpnėsnis alsavimas, smulkūs drėgni karkalai, limfocitozė, ryškėjanti monocitozė, trombocitopenija, padidėjusios kepenų fermentų koncentracijos (iki 5-6 kartų), EBV IgM – teig., IgG – neig., EBV PGR teigiamas, adenovirusų IgM – teigiamas, plaučių rentgenologiškai patvirtinta kairės pusės pneumonija, pasėlyje nuo užpakalinės ryklės sienelės – Candida genties grybelių gausiai, nustatyta klinikinė diagnozė - ūminė EBV infekcija: hepatitas, kairės pusės pneumonija. Ūminė adenovirusinė infekcija: faringitas. Burnos gleivinės kandidozė. Kadangi nustatyta ūminė tiek EBV, tiek adenovirusinė infekcija, tai hepatitą bei pneumoniją galėjo sukelti ir EBV, ir adenovirusas.

Dėl sunkios bendros būklės, atkaklaus febrilaus karščiavimo, negalint atmesti bakterinės infekcijos etiologijos, ligonis buvo gydytas antibiotikais – pradžioje galvojęt apie galimą sepsį ar bakterinę žarnyno infekciją intraveniniu cefotaksimu po 2 g 3 k./d. ir geriamu metronidazoliu 500 mg 3 k./d. 2 dienas, ryškėjant pneumonijos klinikai - intraveniniu amoksiklavu 1000/200 mg 3 k./d. ir geriamu klaritromicinu 500 mg 2 k./d. 2 dienas, nuo 5 stacionarinės dienos įtariant galimą netipinę bakterinę infekciją intraveniniu ciprofloksacinu 400 mg 2 k./d. 7 dienas, skirtas simptominiis gydymas - antipiretikai, lašinės skysčių infuzijos, ranitidinas, laktuliozė, burnos gleivinės kandidozei gydyti – mikonazolio gelis.

Ligonis stacionare febriliai karščiavo dar 9 paras (1 pav.), kylant temperatūrai šaltkrėtis, vargino sausas priepuolinis kosulys. Būklė pagerėjo nuo 21 ligos dienos: sunormalėjo temperatūra, suretėjo kosulys, auskultuojant plaučiuose karkalų neišklausoma, sumažėjo hepatomegalija (kepenų lateralinis kraštas ties dešiniu šonkaulių lanku, medialinis 1,5 cm iš po dešinio šonkaulių lanko). Pakartojus laboratorinius tyrimus (2 lentelė) po 12 stacionarinio gydymo dienų (23 ligos dienų) bendrai būklei pagerėjus, išrašytas į namus.

Praėjus 1 mėnesiui nuo ligos pradžios apžiūrėtas ambulatoriškai: nusiskundimų neturi, išblyškęs, kepenų lateralinis kraštas ties dešiniu šonkaulių lanku, medialinis – 1 cm iš po dešinio šonkaulių lanko. Atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas – normalus, kepenų fermentai – norma (ALT – 18,6 U/l, AST – 23,8 U/l). Pilvo organų echoskopija – sumažėjęs kepenų ir blužnies dydis: kepenų dešinė skiltis 132 mm (ligos pradžioje 171 mm), blužnies ilgis – 118 mm (buvo 148 mm).

Antras atvejis. 7 metų mergaitė atsiųsta į VUVL 2010 06 29, ketvirtą ligos dieną dėl febrilaus karščiavimo, pykinimo, apsunkinto kvėpavimo pro nosį, pilvo skausmo. Prieš 18 dienų dėl slogos, kosulio buvo diagnozuotas bronchitas, gydyta klaritromicinu. Objektiviai – oda blyški, be bėrimų, ryklė paraudusi, tonzilės paraudusios, padidė-

jusios, be apnašo, padidinti pažandžių limfmazgiai iki 1-2 cm,čiuopiamas kepenų kraštas 3 cm žemiau dešinio šonkaulių lanko.

Atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas - leukocitozė – $39 \times 10^9/l$, trombocitų – $211 \times 10^9/l$, neutrofilų – 23 proc., limfocitų – 46 proc., monocitų – 7 proc, atipinių mononuklearų – 23 proc., CRB – 2,72 mg/l, bendras šlapimo tyrimas – norma, padidėjusios kepenų fermentų koncentracijos: ALT – 300,4 U/L, AST – 151,1 U/L, ŠF – 407,3 U/L, gGT – 145,8 U/L, bendras bilirubinas 16,1 mkmol/l, tiesioginis bilirubinas 10,39 mkmol/l, krešėjimo tyrimas – fibrinogenas 1,82 g/l, APTT 47,20 s, protrombinas – norma, albuminas – norma. EBV IgM – teigiamas (0,34), IgG silpnai teigiamas (0,14).

Pilvo organų echoskopija: kepenys padidėjusios, DS – 122 mm, audinys tolygus, kepenų vartuose padidėję limfmazgiai iki 12 mm. Blužnis padidėjusi, ilgis – 120 mm, audinys tolygus.

Vertinant turimus duomenis – karščiavimas, pykinimas, pilvo skausmas, hepatosplenomegalija, padidėję kepenų vartų, pažandžių limfmazgiai, leukocitozė, limfocitozė, gausu atipinių mononuklearų, kepenų funkcijos rodiklių pakitimus, EBV IgM - teigiamas, IgG - silpnai teigiamas, pacientei diagnozuotas Virusinis hepatitas, sukeltas EBV. Mergaitei skirtas simptominiis gydymas – lašinė skysčių infuzija, antipiretikai ir po 3 dienų, būklei pagerėjus, nekarščiuojant, išleista į namus.

Epštein-Baro virusinio hepatito literatūros apžvalga. EBV infekcija daugeliu atveju yra besimptomė. Besivystančiose šalyse užsikrečiama ankstyvoje vaikystėje (3-6 m. amžiaus 80-100 proc. teigiami serologiniai testai), o išsivysčiusiose – paauglystėje. Tai susiję su populiacijos tankumu, šeimos dydžiu ir higieninėmis sąlygomis (5,4). Ankstyvoje vaikystėje EBV infekcija dažniausiai besimptomė, tuo tarpu 35-50 proc. užsikrėtusių paauglių ir jaunų suaugusių suserga infekcine mononukleoze (1,2). Sumažėjęs infekcijos dažnis vaikystėje sąlygoja padidėjusį paauglių sergamumą, kuriems dažniausiai pasireiškia sunkūs IM atvejai (6).

Klinika. Liga dažniausiai prasideda bendru negalavimu, nuovargiu, galvos skausmu, nosies užgulimu (3). Vėliau, dažniausiai pirmos ligos savaitės pabaigoje, išryškėja faringotonzilito klinika su pasunkėjusiu kvėpavimu pro nosį, karščiavimas ir limfadenopatija – klasikinė triada būdinga 80 proc. simptominių atvejų (4), dėl limfos stazės vokai ir veidas paburksta (3). Splenomegalija nustatoma 50 proc. ir 10-30 proc. – hepatomegalija (2). Pilvo skausmas ir pykinimas – 2-15 proc. Nedidelis kepenų pažeidimas būna 80-90 proc. atvejų, tai besimptomis laikinas hepatoceliulinių fermentų padidėjimas (AST, ALT), paprastai 2-4 kartus

3 lentelė. Epštejn-Baro viruso sukeltos infekcinės mononukleozės klinikinių simptomų ir komplikacijų dažnumas (4)

Komplikacijos	Dažnumas
Blužnies plyšimas	Retai, 0,1-0,2 proc.
Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija	<5 proc.
Ampicilininis bėrimas	
Vartojant ampiciliną ar amoksiciliną	95 proc.
Vartojant kitus β-laktaminius antibiotikus	40-60 proc.
<i>Neurologinės komplikacijos</i>	1-5 proc.
Encefalitas ar meningoencefalitas	
Cerebelitas	
Skersinis mielitas	
Galvos nervų pažeidimas	
Periferinis mononeuritas ir polineuritas	
Autonominės neuropatijos	
Guillain-Barre sindromas	
<i>Hematologinės komplikacijos</i>	
Hemolizinė anemija	3 proc.
Aplastinė anemija	Retai
Trombocitopenija	25-50 proc.
Neutropenija	50-80 proc.
Agranulocitozė	Retai
Pancitopenija	Retai
<i>Hepatitis</i>	
Asimptominis transaminazių padidėjimas	50-80 proc.
Gelta	5 proc.
<i>Apatinių kvėpavimo takų komplikacijos</i>	
Intersticinė pneumonija	Retai
Pleuritas	Retai
<i>Širdis</i>	
Miokarditas	Retai
Perikarditas	Retai
Rabdomiolizė	Retai
<i>Psichologinės komplikacijos</i>	
Depresija	Retai
Psichoze	Retai
Regimosios, girdimosios, skonio haliucinacijos	Retai

virš viršutinės normos ribos. Bilirubino koncentracija padidėja 45 proc. atvejų, bet gelta reta - ≤5 proc. Gelta gali atsirasti tiek dėl cholestazinio hepatito, tiek dėl hemolizinės anemijos (5). Makulinis, makulopapulinis, petechinis, dilgėlinis ar eriteminis bėrimas būna 5 proc. sergančių, o gavusiems amoksiciliną (ar kitą β-laktaminį antibiotiką) 90-100 proc. atsiranda makulopapulinis bėrimas praėjus 7-10 dienų po pirmos antibiotiko dozės (7).

Išskiriamos retos EBV infekcijos formos, kai vyrauja neurologinis, hematologinis sindromas, hepatitis ir/ar pneumonija, miokarditas, mezenterinis adenitas, miozitas. Limfoproliferacinis sindromas (XLP) - pasireiškia berniukams, kurių atsakas į EBV yra sutrikęs, daugelis miršta nuo kepenų veiklos nepakankamumo, koagulopatijos (3,8).

Infekcinės mononukleozės komplikacijos retos, bet labai įvairios (3 lentelė) (4).

Galima ir lėtinė aktyvi EBV infekcija, kuomet EBV persistuoja daugiau kaip 3-6 mėn. ir pasireiškia limfoproliferaciniais ir/ar organiniais sutrikimais (karščiavimu, kepenų disfunkcija, splenomegalija, limfadenopatija, trombocitopenija, anemija), randamas didelis EBV DNR kopijų kiekis, nustatomi aktyviai EBV infekcijai būdingi histologiniai pakitimai bei EBV DNR ir/ar baltymai audiniuose (9-11). Lėtinė aktyvi EBV liga labai reta Europoje, JAV, dažniau pasireiškia Azijoje ir Pietų Amerikoje, tai galbūt susiję su tuo kad EBV infekuoja ne tik B, bet ir T limfocitus

bei NK ląsteles (9). Lėtinė eiga būdinga imunosupresiniams asmenims – lėtinė limfadenopatija, hepatosplenomegalija, intersticinė pneumonija, lėtinis hepatitis, pancitopenija, lėtinis nuovargio sindromas (8).

Įgimta infekcinė mononukleozė pasitaiko labai retai, nes pirminė infekcija būna mažiau nei 5 proc. nėščiujų (3). Įgimtai IM būdinga: tulžies latakų atrezija, įgimtos širdies ydos, hipotonija, mikrognatija, katarakta, trombocitopenija, anemija, hepatosplenomegalija, ALAT ir ASAT padidėjimas, hiperbilirubinemija, petechinis bėrimas (8).

Diagnostika. Infekcinė mononukleozė įtariama, kai vaikas karščiuoja, yra faringotonzilitas, limfadenopatija, hepatosplenomegalija (3).

Periferiniam kraujui būdinga leukocitozė su limfocitoze (>50 proc. visų baltųjų kraujo ląstelių), randama daugiau nei 10 proc. atipinių limfocitų, 25-50 proc. sergančių būna nedidelė trombocitopenija (1,7).

Diagnozei patvirtinti naudojama latekso agliutinacijos reakcija, padedanti nustatyti heterofilinius antikūnus. Pirmą ligos savaitę ji esti teigiama 50 proc., o antrą-trečią – 60-90 proc., tačiau klaidingai teigiama (5-10 proc.) latekso agliutinacija galima sergant toksoplazmoze, citomegalovirusine infekcija, raudonuke, HHV6 infekcija (12, 3). Heterofiliniai antikūnai jaunesniems nei 2 m. amžiaus nustatomi 10-30 proc., 2-4 m – 50-75 proc. (1).

Specifinei EBV infekcijos diagnostikai naudojami imunofermentinės analizės ir imunobloto metodai, kuriais nustatomi specifiniai IgM ir IgG klasės antikūnai (3). Paprastai tiriami VCA (viruso kapsidės Ag) IgM ir IgG (8). Jei EBV infekcija pirminė, IgM klasės antikūnai atsiranda ligos pradžioje, pikas po 2-3 savaičių ir po 2-4 mėnesių išnyksta, IgG pikas po 2-3 mėnesių, persirgus išlieka visą gyvenimą (2 pav.) (1,3,13).

Sudėtingesniais atvejais, norint nustatyti viruso aktyvumą, esant užsitęsusiai EBV infekcijai, įtariant piktybines ligas gali būti nustatomi ankstyvųjų antigenų (EA) ir EBV nuklearinio antigeno (EBNA) antikūnai. Ankstyvieji antigenai – tai nestruktūriniai EBV baltymai, išskiriami ankstyvuojų ląstelės lizės ciklo metu, pagal pasiskirstymą infektoje ląstelėje skiriami į 2 grupes – difuzinius (EA/D), kurie pasiskirsto difuziškai citoplazmoje bei branduolyje ir restrikcinius (EA/R), tik citoplazmos komponentus. EA antikūnai atsiranda iš karto po pirmų simptomų atsiradimo, pikas po 3-4 savaičių ir išlieka 3-6 mėnesius (1,8). EBNA antikūnai randami po 3-6 savaičių nuo simptomų pradžios ir išlieka visą gyvenimą (8).

Esant pirminei ūminei EBV infekcijai randami VCA-IgM, VCA-IgG, bet dar nėra EBNA antikūnų, po 3-12 mėn. VCA IgM – neigiamas, VCA IgG, EAR/D ir EBNA antikūnai teigiami, po 12 mėn. randami tik VCA IgG ir EBNA an-

tikūnai (1, 6). Vieno tyrimo metu, tiriant EA/D pacientams, kurių VCA IgM neigiamas, o IgG teigiamas, nustatyta, kad EA/D antikūnai 90 proc. tikslumu parodo aktyvią infekciją, kai jie randami ir buvusią infekciją, kai nerandami (14).

PGR būdu nustatomas EBV nukleorūgštys kraujo serume, tai brangus ir tikslus simptominės EBV infekcijos diagnostikos metodas (4). Ūminės infekcijos metu pirmą ligos savaitę šio tyrimo jautrumas 75 proc. ir specifiskumas 98 proc. (15).

EBV hepatitas tiksliausiai diagnozuojamas atlikus kepenų biopsiją ir kepenyse nustačius EBV DNR PGR ar *in situ* hibridizacijos (ISH) būdais. Abiejų metodų jautrumas siekia 96 proc. ir specifiskumas 100 proc. (16). EBER-teigiamų ląstelių (EBV užkoduotos ankstyvosios RNR, kurios sintetamos EBV infekuotuose limfocituose) nustatomų ISH būdu, paprastai yra nedaug, jos pasiskirsčiusios portiniuose traktuose ir sinusoiduose, gali būti įvairiai išsiskirsčiusios ir dėl to sunkiau randamos (17). Daugelyje patologijos centrų, taip pat ir Lietuvos valstybiniame patologijos centre, atliekamas EBER nustatymas ISH būdu, bet šis metodas taikomas tik esant sunkiems EBV hepatito atvejams, kai reikalinga tiksli diferencinė diagnostika.

EBV ir kepenų pažeidimas. EBV infekcija dažniausiai sukelia hepatoceliulinį hepatitą, kuris kliniškai dažnai ir nepasireiškia bei baigiasi spontaniškai. Hepatito dažnumas kinta su amžiumi – juo suserga 10 proc. jaunų suaugusių ir iki 30 proc. vyresnių (7). Laikinas nedidelis (iki 4 kartų) transaminazių padidėjimas būna 50-80 proc. sergančių, švelni gelta 5 proc. Gelta gali atsirasti dėl cholestazės ar viruso sukeltos hemolizės (4). Obstrukcinio komponento mechanizmas nežinomas, manoma, kad tai labiau susiję su nedideliu tulžies latakų išbrinkimu negu su tulžies latakų epitelio ląstelių infekcija (7).

Sunkus hepatitas ir kepenų nepakankamumas reti, dažniausiai išsivysto po organų transplantacijos dėl imunosupresinio gydymo arba susiję su įgimtu ar įgytu imunodeficitu sindromu, ŽIV ar vėžio chemoterapija. Lėtine EBV infekcija gali sąlygoti autoimuninio hepatito ir hepatoceliulinės karcinomos (daugiau tarp azijiečių) išsivystymą (5). Sunkus hepatitas gali komplikuotis ascitu (18).

Pilvo organų echoskopijoje nustatoma padidėjusios kepenys ir/ar blužnis, limfadenopatija kepenų vartuose ar periportalinė edema. Tulžies pūslės sienelės sustorėjimas ir ascitas nustatomi rečiau (5).

Histologiniai radiniai – minimalus hepatocitų pabrinkimas ir vakuolizacija, limfocitų ir monocitų infiltracija periportiniuose plotuose. Kartais stebima sinusoidinė monocitų infiltracija („karolių vėrinys“), išsibarstę židininės nekrozės ploteliai ir Kupferio ląstelių proliferacija (19). Paprastai išlieka skiltelinė kepenų architektūra ir nebūna

nekrozės (4). Tulžies latakai dažniausiai švelniai pabrinkę, obstrukcija reta (5).

Esant hepatito klinikai, gelta svarbi diferencinė diagnostika, tiriami dėl hepatitų A, B, C, ŽIV, HSV, CMV, vėjaraupių viruso. Panaši klinika galima esant leptospirozei, sifiliui, toksoplazmozei, bruceliozei, autoimuniniam hepatitui, Vilsono ligai, vaistų sukeltam kepenų pažeidimui (5,7).

Pagrindinis skirtumas tarp EBV ir virusinių A, B, C hepatitų – EBV neinfekuoja hepatocitų, biliarinio trakto epitelio ar kraujagyslių endotelio. Virusas infiltruoja limfocitus (10). Intensyvi T limfocitų aktyvacija ir proliferacija, citokinų atsipalaidavimas gali būti pagrindine kepenų pažeidimo priežastimi. B limfocitų infekavimas sukelia T limfocitų, natūralių kilių aktyvinimą ir proliferaciją, pastarieji kontroliuoja infekuotų B limfocitų proliferaciją pirminės infekcijos metu (20). Aktyvinti CD8 T limfocitai skatina γ -IF, TNF α ir Fas ligando produkciją, kurie manoma ir sukelia kepenų pažeidimą (11,21). Nurodoma, kad aktyvuoti CD8 T limfocitai selektyviai kaupiasi kepenyse per intraceliulines adhezijos molekules (ICAM-1), esančias sinusoidinėse endotelio ir Kupferio ląstelėse (11,19). Taip pat minimas ir galimas T limfocitų infekavimas EBV (21). Be to, galimas kepenų pažeidimas ir dėl diseminuoto intravaskulinės koaguliacijos sindromo (20).

Gydymas. EBV infekcijos gydymas paprastai simptominis. Hepatitas paprastai pasibaigia spontaniškai. Rekomenduojama susilaikyti nuo hepatotoksinių vaistų, kol atsistatys kepenų funkcija. Sunkiems EBV hepatitams gydyti vartojami kortikosteroidai ir priešvirusiniai vaistai (5,6). Aprašytas sėkmingas dviejų imunokompetentinių lignonų, sergančių sunkiu EBV hepatitu, gydymas gancikloviru (20). Atlikta dvigubai aklo tyrimo studija nurodo, kad acikloviras neefektyvus gydant EBV kilmės IM (22). Acikloviro ir prednizolono derinys nepakeitė simptomų trukmės ir EBV specifinio ląstelinio imuniteto vystymosi (23). Žaibinio EBV hepatito atveju reikalinga kepenų transplantacija (5).

Ligoniu, po organų transplantacijos gaunančiam imunosupresinį gydymą ir išsivysčius limfoproliferaciniam sindromui, mažinamas imunosupresinis gydymas.

Lėtinei aktyviai EBV infekcijai gydyti taikoma imunosupresinė terapija (kortikosteroidai, ciklosporinas, ypatinai efektyvus hemofagocitinio sindromo gydymui), imunomoduliuojanti terapija (IFN- α , IFN- γ , IL-2), citotoksinė chemoterapija (ciklofosfamidai, antraciklinai, vinkristinas, etopozidas, prednizolonas), imuninių ląstelių terapija (autologinių EBV-specifinių citotoksinių T limfocitų), kamieninių kraujo ląstelių, kaulų čiulpų transplantacija (9). Po kaulų čiulpų ar kitų organų transplantacijos EBV sukeltos limfoproliferacinės ligos gydymui sėkmingai

vartojamas rituksimabas, tai yra anti-CD20 monokloninis antikūnas (24,25). Pranešama ir apie sėkmingą rituksimabo terapiją gydant lėtinį EBV hepatitą, išsivysčiusį po inkstų transplantacijos (26).

DISKUSIJA

EBV infekcija paprastai prasideda nosiaryklės epitelinio paviršiaus bei limfinio aparato pažeidimu, ilgalaikiu karščiavimu, hepatolienaliniu sindromu. EBV paprastai sukelia lengvą, kliniškai nepasireiškiantį hepatitą, kuriam būdingas nedidelis transaminazių padidėjimas. Cholestazinė kepenų liga, gelta stebimos daug rečiau, paprastai taip pat pasveikstama savaime. Sunkus hepatitas, kepenų nepakankamumas ypatingai reti, jis būna imunosupresiniams asmenims, po transplantacijos.

Mūsų stebėtiems ligoniams kepenų pažeidimas buvo dominuojantis simptomas, ypač pirmam ligoniui. Jam pasireiškė ilgalaikis heptinis karščiavimas, kas vertė įtarti sepsį bei paskirti intensyvų antibakterinį gydymą ir atlikti daug tyrimų ieškant infekcijos sukėlėjo. Ir tik atlikus EBV žymenis buvo diagnozuotas EBV hepatitas. Mūsų ligoniui nebuvo iširta imuninė būklė ir sunku paaiškinti, kodėl EBV infekcija turėjo netipiską kliniką. Tačiau galima spėti, kad kartu pasireiškianti adenovirusinė infekcija galėjo iškreipti ir pasunkinti EBV infekcijos eigą.

IŠVADA

Esant hepatito klinikai, karščiavimui, nesant VHA, VHB, VHC žymenų, visada reiktų pagalvoti ir apie EBV infekciją.

Literatūra

- Bennett NJ, Domachowske J. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection. <http://emedicine.medscape.com>.
- Demirdal T, Demirturk N. A rare presentation on EBV hepatitis. *Eur J Gen Med*. 2007; 4(1): 33-35.
- Narkevičiūtė I. Infekcinė mononukleozė. Vaikų ligos, 4 tomas. V, 2005; 54-58.
- Ulug M, Celen MK, Ayaz C, Geyik MF, Hosoglu S. Acute hepatitis: a rare complication of Epstein-Barr virus (EBV) infection. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4(10): 668-673.
- Crum NF. Epstein Barr virus hepatitis: case series and review. *South Med J*. 2006; 99: 544-547.
- Tattevin P, Tulzo YL, Minjolle S, Person A, Chapplain JM, Arvieux C, Thomas R, Michelet C. Increasing incidence of severe Epstein-Barr virus related infectious mononucleosis: surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1873-1874.
- Lawee D. Mild infectious mononucleosis presenting with transient mixed liver disease. *Can Fam Phys*. 2007;53:1314-1316.
- Infekcinė mononukleozė. www.medicus.lt
- Cohen JI. Optimal treatment for Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Pediatr Transplant*. 2009;13(4):393-396.
- Yuge A, Kinoshita E, Moriuchi M, Ohno Y, Haga H, Moriuchi H. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatric Infect Dis*. 2004;23(1): 74-76.
- Petrova M, Kamburov V. Epstein-Barr virus: silent compa-

nion or causative agent of chronic liver disease? *W J Gastroenterol*. 2010;16(33):4130-4134.

12. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2004;70(7):1279-1287.

13. Johnson DH, Cunha BA. Epstein-Barr virus serology. *Infect Dis Pract*. 1995;19:26-27.

14. Paschale M, Cagnin D, Cerulli T, Manco MT. Search for anti-EA(D) antibodies in subjects with an „isolated VCA IgG“ pattern. *Int J Microbiol*. 2010/695104.

15. Bell AT, Fortune B. What test is the best for diagnosing infectious mononucleosis? *J Fam Pract*. 2006;55:799-802.

16. Hassan R, White LR, Stefanoff CG, Oliveira DE, Felisbino F, Klumb CE, Bacchi C, Seuanez H, Zalcberg I. Epstein-Barr virus (EBV) detection and typing by PCR: a contribution to diagnostic screening of EBV-positive Burkitt's lymphoma. *Diagn Pathol*. 2006;1:17.

17. Suh N, Liapsis H, Misdradi J, Brunt EM, Wang HL. Epstein-Barr virus hepatitis: diagnostic value of in situ hybridization, polymerase chain reaction, and immunohistochemistry on liver biopsy from immunocompetent patients. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1403-1409.

18. Deveraux Ce, Bemiller T, Brann O. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(1): 236-240.

19. Kang MJ, Kim TH, Shim KN, Jung SA, Cho MS, Yoo Kwon, Chung KW. Infectious mononucleosis hepatitis in young adults: two case reports. *Korean J Intern Med*. 2009; 24: 381-387.

20. Adams LA, DeBoer B, Jeffrey G, Marley R, Garas G. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1758-1760.

21. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum. Pathol*. 2001;32:757-62.

22. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: a meta analysis. *Scand. J Infect Dis*. 1999; 31:543-547.

23. Tynell E, Aurelius E, Brandell A et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo controlled study. *J Infect Dis*. 1996;174: 324-331.

24. Bosman G, Langemeijer SMC, Hebeda KM, Raemaekers JMM, Pickkers P. The role of rituximab in a case of EBV-related lymphoproliferative disease presenting with haemophagocytosis. *Netherlands J Med*. 2009;67:364-365.

25. Park S, Noguera ME, Briere J, Cayuela JM, Sigaux F, Brice P. Successful rituximab treatment of an EBV-related lymphoproliferative disease arising after autologous transplantation for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Hematol J*. 2002;3(6):317-320.

26. Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Toma T, Kasahara Y. Rituximab therapy for Epstein-Barr virus related chronic hepatitis following living donor kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(6): 986-989.

ETIOLOGY OF CHILDREN HEPATITIS: EPSTEIN-BARR VIRUS HEPATITIS

Vaidotas Urbonas, Irena Ališauskienė, Rimantė Venclovienė,

Regina Firantienė, Regina Ėmužytė

Summary

Key words: Epstein-Barr virus, hepatitis, infectious mononucleosis, children.

Epstein-Barr virus (EBV) causes the clinical syndrome commonly known as infectious mononucleosis (IM). Gastrointestinal manifestations are frequently present. These include abdominal pain, mild elevations of alanine (ALAT) and aspartate (ASAT) aminotransferases and hepatosplenomegaly. Less commonly hepatitis may occur. Severe hepatitis and liver failure have rarely been reported and are mostly related to immunodeficiency syndromes. This article presents two cases of EBV hepatitis in children and literature review of this disease.

Correspondence to: vaidotas.urbonas@yvul.lt