

Wirus Epsteina-Barra występuje powszechnie w populacji ludzkiej, aczkolwiek tylko u niektórych zakażonych wywołuje zwykle samoograniczającą się mononukleozę zakaźną (MZ). MZ jest związana z niewielkim odsetkiem ciężkich powikłań i zwykle nie wymaga leczenia. U 19-letniej chorej, która była leczona objawowo z powodu zespołu mielodysplastycznego RARS (*Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts* – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych sideroblastów) rozpoznano MZ powikłaną uszkodzeniem wątroby, pancytopenią i limfopenią wywołaną prawdopodobnie zespołem hemofagocytarnym. W trakcie hospitalizacji doszło do zapalenia płuc oraz opornego na leczenie wstrząsu septycznego.

Słowa kluczowe: mononukleozą zakaźną, limfopenia, pancytopenia, zespół hemofagocytarny, wstrząs septyczny.

Mononukleozą zakaźną powikłaną wstrząsem septycznym u dziewiętnastoletniej kobiety z zespołem mielodysplastycznym – opis przypadku

Fatal infectious mononucleosis in a 19-year old woman with myelodysplastic syndrome – a case report

Dominik Dytfeld, Maria Lewandowska, Mieczysław Komarnicki

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Mononukleozą zakaźną jest chorobą infekcyjną wywoływaną przez wirusa Epsteina-Barra (EBV). EBV, który należy do rodziny *Herpesviridae* jest wirusem bardzo powszechnym w populacji europejskiej. Infekcja EBV w dzieciństwie przebiega zwykle asymptomatycznie lub z niewielkimi objawami. W społeczeństwach uprzemysłowionych zakażenie wirusem EBV dotyczy najczęściej młodzieży i młodych dorosłych i przebiega jako zespół objawów klinicznych określanych jako mononukleozą zakaźną, czyli gorączka gruczolowa. Jest to schorzenie samoograniczające się i związane ze znikomą śmiertelnością, bardzo rzadko prowadzi do ciężkich, zagrażających życiu powikłań.

Opis przypadku

Dziewiętnastoletnia kobieta została skierowana do Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego w Poznaniu ze szpitala rejonowego, do którego zgłosiła się 6 dni wcześniej z powodu dużego osłabienia, bólu gardła, gorączki, kaszlu z odkrztuszaniem zielonkawo-żółtej wydzieliny, bólów brzucha i żółtaczki. Objawy pojawiły się ok. 3 tyg. wcześniej i pomimo antybiotykoterapii nie ustąpiły. W wywiadzie u chorej doszło w 1994 r. do zapalenia wątroby o nieznaną etiologię. Chora była leczona objawowo od początku 2003 r. z powodu zespołu mielodysplastycznego RARS, rozpoznanego na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku.

W badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia stwierdzono stan ogólny średnio ciężki, z okresowo utrudnionym kontaktem, zażółcenie powłok skórnych oraz śluzówek. Stwierdzono także zaczerwienienie gardła, obrzęk łąków podniebienne-gardłowych i migdałków podniebiennych, które były pokryte biało-szarym nalotem. W badaniu palpacyjnym zaobserwowano powiększenie węzłów chłonnych szyjnych (2–4 cm) obustronnie. Temperatura ciała mierzona pod pachą wynosiła 39°C. Czynność serca była regularna, miarowa, 90 uderzeń na minutę; ciśnienie tętnicze wynosiło 100/50 mmHg. Ostuczowo stwierdzono trzeszczenia oraz szmer oskrzelowy u podstawy prawego płuca. Brzuch był miękki z leniwą perystaltyką, bez oporów patologicznych; wątroba tkliwa, wyczuwalna poniżej łuku żebrowego na 1–2 cm, podobnie jak śledziona, która była wyczuwalna na ok. 6 cm.

W morfologii krwi obwodowej stwierdzono leukopenię (L 1,82 G/l), niedokrwistość normocytarną, normochromiczną (Hb 4,64 mmol/l; MCV, MCHC,

Epstein-Barr virus is widespread in the human population, but only in some cases the usually self-limited disease named infectious mononucleosis (IM). IM is usually associated with low percentage of severe complications and does not require causal treatment. In the 19-year old patient described below, who was treated symptomatically because of myelodysplastic syndrome RARS, IM complicated with liver insufficiency, pancytopenia and lymphopenia probably due to haemophagocytic syndrome was diagnosed. Then, bronchopneumonia and treatment-resistant septic shock occurred, which eventually caused death.

Key words: infectious mononucleosis, lymphopenia, pancytopenia, septic shock, hemophagocytic syndrome.

MCH w zakresie wartości referencyjnych) oraz umiarkowaną małopłytkowość (Pt 54 G/l). Odsetek retykulocytów wynosił 0,8.

W badaniach biochemicznych obserwowano podwyższone stężenie bilirubiny (142 $\mu\text{mol/l}$) z przewagą bilirubiny bezpośredniej (120 $\mu\text{mol/l}$). Podwyższone były także aktywności transaminaz (ALAT 123 U/l i AspAT 140 U/l), podobnie jak gamma-glutaminytranspeptydazy, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej (GGTP – 884 U/l, AP 630 U/l, LDH 592 U/l). Obserwowano także podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (138 mg/l). Elektroforeza białek surowicy wykazała hipoalbuminemię (stężenie albumin wynosiło 27,3 g/l), a immunoelektroforeza białek surowicy – gammapatię poliklonalną.

Badanie układu krzepnięcia ujawniło istotne zaburzenia krzepnięcia: wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT 61,9”) i podwyższoną wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR 2,2) oraz zwiększenie stężenia produktów rozpadu fibrynogenu (FDP 10–40 $\mu\text{g/ml}$).

Stężenie żelaza, całkowita zdolność wiązania żelaza znajdowały się w zakresie wartości referencyjnych (Fe 23,48 $\mu\text{mol/l}$, TIBC 41,3 $\mu\text{mol/l}$), podobnie jak stężenie witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego (B₁₂ – 275 pg/ml, kwas foliowy – 3,9 ng/ml), natomiast stężenie ferrytyny było istotnie podwyższone (>1000 $\mu\text{g/l}$).

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej ujawniło zagęszczenia zapalne w dolnych polach płucnych, zwłaszcza w okolicy przysercowej prawej oraz zatarty kąt przeponowo-żebrowy po stronie prawej.

W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono jednorodnie powiększoną wątrobę, pogrubiałą ścianę pęcherzyka żółciowego, a także powiększoną śledzionę (wymiar podłużny wynosił 19 cm).

W rozmazie krwi obwodowej 79% komórek stanowiły neutrofile (w tym podzielone 54%, a pałkowate 25%), limfocyty – 13%, a monocyty 8% (w tym 5% komórek wielkości monocytu z luźną chromatyną).

W biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego o bogatej komórkowości 4% komórek stanowiły mieloblasty, czemu towarzyszyła dysplazja trójjądrowa. Sideroblasty pierścieniowate stanowiły 63%, prawidłowe – 5%.

W trepanobiopsji stwierdzono obecności pojedynczych komórek z niedojrzałą strukturą chromatyny w okolicach międzybełczkowych (*Abnormal Localization of Immature Precursors* – ALIP). Badanie cytogenetyczne nie zostało przeprowadzone z powodów technicznych.

Badanie immunofenotypu limfocytów krwi obwodowej wykazywało odsetek komórek odpowiednio: CD3+ 77%, CD4+ 38%, CD8+ 35%, CD19+ 20% i CD16+ 0,5%.

Metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) stwierdzono w krwi obecność DNA wirusa Ebsteina-Barra. Badanie serologiczne wykazało obecność w surowicy przeciwciał klasy IgM przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa EBV w stężeniu 40 AU/ml (za wynik ujemny uznaje się stężenie poniżej 20 AU/ml). Wykluczono także obecność innych, potencjalnie hepatotoksycznych wirusów zarówno metodami serologicznymi (CMV, HIV, HSV), jak i metodą PCR (HBV, HCV, HGV, CMV, HSV). Wykluczono także metodą serologiczną infekcję *Toxoplasma gondii*.

Kilkakrotnie powtarzane posiewy krwi oraz moczu były jałowe. Jedynie posiew płwociny wykazał obecność gronkowca złocistego koagulazoujemnego z opornością na metycylinę oraz z wrażliwością na wankomycynę.

Wykluczono także obecność autooprzeciwciał: SS A/Ro, SS B/La, Sm, Sm/RNP, Jo-1, Scl-70, anty MPO ANCA, anty Pr-3c ANCA, ANA, AMA, LKM-1, LC-1, SLA/LP.

U chorej z zespołem mielodysplastycznym ze zwiększonym odsetkiem pierścieniowatych sideroblastów (*Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts* – RARS) rozpoznano mononukleozę zakaźną powikłaną: uszkodzeniem wątroby, pancytopenią z limfopenią oraz zapaleniem płuc. Pomimo stosowania różnorodnych antybiotyków (amikacyna, wancomycyna, ceftriakson) oraz glikokortykosteroidów utrzymywały się stany gorączkowe o torze septycznym i z maksymalnymi temperaturami do 40°C. Stosowano także acyklowir, filgrastim oraz leczenie objawowe. Z powodu zaburzeń krzepnięcia, pogłębiającej się niedokrwistości (Hg 4,2 mmol/l) oraz małopłytkowości (Pt 14 G/l) toczono kon-

centraty krwinek czerwonych, krwinek płytkowych oraz świeżo mrożone osocze. W 3. dniu hospitalizacji doszło do niewydolności oddechowej wymagającej tlenoterapii oraz niewydolności krążenia (niskie ciśnienie tętnicze oraz tachykardia). Pomimo ciągłego wlewu katecholamin oraz włączenia meropenemu dochodziło do pogorszenia stanu ogólnego chorej oraz parametrów hemodynamicznych i oddechowych. Chora zmarła w 5. dniu hospitalizacji.

Dyskusja

Wirus Epsteina-Barra należy do rodziny *Herpesviridae*, zawiera podwójną helisę DNA oraz ikozahedralny nukleokapsyd zbudowany ze 162 kapsomerów, glikoproteinową otoczkę podobną do innych przedstawicieli tej rodziny [1–3]. Wirus został po raz pierwszy wyizolowany w 1964 r. z hodowli komórek chłoniaka Burkitta [1]. Jak do tej pory wyodrębniono 2 podtypy wirusa: typ A oraz B (spotykane jest także określanie podtypów wirusa jako typ 1 lub 2). Oba podtypy wirusa wykazują daleko idącą homologię z wyjątkiem regionów genomu kodujących antygen jądrowy (*Ebstein-Barr Nuclear Antigen* – EBNA) oraz matych poliadenylowanych cząstek RNA (*small polyadenylated RNAs*) znajdujących w zainfekowanych komórkach [4, 5]. Istnieją doniesienia, że podtyp B związany jest z gorszym przebiegiem klinicznym [6].

W zależności od stopnia rozwoju społeczno-ekonomicznego, infekcje EBV obserwuje się w różnych grupach wiekowych: w społeczeństwach ubogich największą częstość zakażeń EBV obserwuje się w dzieciństwie (nawet u 100% populacji w wieku 3–6 lat dochodzi do serokonwersji), podczas gdy w społeczeństwach zamożnych – w wieku 16–18 lat [7, 8]. Roczna zachorowalność w krajach Unii Europejskiej wynosi 345–671/100 000 [3]. Do zakażenia dochodzi zwykle drogą kropelkową, ale istnieje także możliwość zakażenia krwio pochodnego. U dzieci oraz osób starszych zakażenie wirusem przebiega zwykle bezobjawowo, natomiast u najczęściej chorujących w krajach europejskich, tj. młodych dorosłych i nastolatków wywołuje zespół objawów klinicznych, określanych jako mononukleozą zakaźną (MZ) [3, 7, 8].

Wirus EBV poprzez komórki nabłonka jamy nosowo-gardłowej infekuje limfocyty B. Przechodzenie cząstek wirusa jest inicjowane przez interakcję między białkiem na powierzchni wirusa – gp350 oraz CD21 na powierzchni limfocytów B (receptora cząstki C3d układu dopełniacza) [9]. Zakażenie limfocytów B wywołuje transformację blastyczną inicjując ich proliferację, co jest widoczne także w hodowlach komórkowych (tzw. immortalizacja) [10]. Zainfekowane komórki produkują, w określonej kolejności, antygeny: antygen jądrowy (*Epstein-Barr Nuclear Antigen* – EBNA), antygen błonowy (*Lymphocyte-Detected Membrane Antigen* –LYDMA) [11, 12]. Jeśli wirus przejdzie do fazy latentnej nie są produkowane żadne inne antygeny, jeśli dochodzi do produkcji wirionów potomnych (faza lityczna) produkowane są: wczesny antygen w postaci ograniczonej i rozsianej (*Early Antigens Diffuse and Restricted* EA-D, EA-R), antygen otoczkowy (*Viral Capsid Antigen* – VCA) oraz późne antygeny błonowe (*Late Membrane Antigens*) [11, 13]. Tylko niewielki odsetek zakażonych limfocytów B produkuje wirusy potomne. W większości zakażone komórki wytwarzają przeciwciała, wywołując gammadatię poliklonalną [11, 14].

Przeciwciała te są m.in. odpowiedzialne za aglutynację erytrocytów barana (test Paula-Bunnela-Davidsohna) oraz za charakterystyczną dla mononukleozy zakaźnej wysypkę po podaniu ampicyliny [8]. Podczas infekcji EBV często dochodzi do wzrostu liczby limfocytów T CD8+ skojarzonego ze spadkiem liczby limfocytów T CD4+, co prowadzi do odwrócenia wskaźnika CD4+/CD8+ [15]. Obserwuje się także wzrost stężenia w surowicy: interleukiny 10 (IL-10) oraz interferonu γ przy obniżeniu stężenia czynnika martwicy guza (*Tumor Necrosis Factor* – TNF α) [16].

Okres wylegania choroby wynosi od 4 do 6 tyg. Objawy prodromalne, takie jak spadek wydolności fizycznej, zmęczenie, złe samopoczucie poprzedzają triadę typowych dla MZ objawów: gorączkę, skojarzony z anginą ból gardła oraz niebolesne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, zwłaszcza w okolicy szyi [17, 18]. Zwykle obserwuje się także hepatosplenomegalię, brak apetytu, bóle głowy. Rzadziej stwierdza się bóle stawowe, obrzęk oczodołów, wysypkę zlokalizowaną najczęściej na ramionach i tułowi, rumień guzowaty lub wielopostaciowy. Objawy trwają zwykle ok. 3 tyg. Zmęczenie może utrzymywać się nawet do 6 mies. lub dłużej [8, 11, 17, 18]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę (10–20 G/l) z limfocytozą oraz wykładniki uszkodzenia wątroby. W rozmazie krwi obwodowej limfocyty stanowią 50 do 70% komórek jądrzastych. Wśród krążących limfocytów 30% stanowią komórki atypowe o morfologii zbliżonej do monocytu z nieregularnym jądrem, luźną chromatyną i obfitą cytoplazmą. Są to stymulowane komórki T (CD8+) [19, 20]. Badania serologiczne należą do rutynowych metod diagnostycznych, pomocnych w rozpoznaniu MZ. Obecne w 85% przypadków przeciwciała heterofilne będące przeciwciałami IgM są produkowane w ostrej fazie choroby. Pojawiają się one w pierwszym tygodniu choroby i są wykrywane testami aglutynacyjnymi (aglutynacja erytrocytów barana po wcześniejszej inkubacji surowicy z komórkami nerki świnki morskiej – test Paula-Bunnela-Davidsohna bądź aglutynacja końskich erytrocytów – *Monospot* test) [3, 8]. Istnieją także dokładniejsze metody diagnostyki serologicznej pomocne w rozpoznawaniu MZ. Są to metody immunofluorescencyjne wykrywające: przeciwciała anty-VCA, anty-EA oraz anty-EBNA [3, 7]. Wykorzystuje się także metody molekularne (PCR), wykrywające obecność DNA EBV [3, 21].

MZ może prowadzić do wielu powikłań, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna, małopłytkowość (zależna od hipersplenizmu i/lub obecności przeciwciał przeciw płytkowych), zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność wątroby, wtórne infekcje bakteryjne [3, 7, 21]. Pierwotna infekcja EBV może wywołać, choć znacznie rzadziej, cholestatyczne zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych i mózgu [21, 22]. Śmierć w przebiegu MZ występuje niezwykle rzadko (1/3000 przypadków) [23]. Najczęstszą przyczyną śmierci jest pęknięcie śledziony bądź wtórna do zapalenia gardła obturacja górnych dróg oddechowych. Wykazano także, że infekcja EBV jest skojarzona z endemicznym chłoniakiem Burkitta i innymi schorzeniami limfoproliferacyjnymi (zwłaszcza u osób cierpiących na zaburzenia odporności), rakiem jamy nosogardłowej oraz leukoplakią [3].

MZ wymaga zwykle postępowania objawowego; acyklowir zmniejsza wiramię, ale zwykle nie skraca przebiegu choroby. Glikokortykosteroidy nie są zalecane rutynowo. Stosuje się je jedynie w sytuacjach ciężkiej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, małopłytkowości lub zagrożenia obturacją górnych dróg oddechowych [24].

W opisywanym przypadku stwierdzono typowe dla MZ objawy kliniczne. Typowy w naszej szerokości geograficznej wiek chorej oraz stwierdzenie obecności przeciwciał przeciw antygenom wirusowym badaniami serologicznymi oraz materiału genetycznego wirusa potwierdziły rozpoznanie. Zarówno objawy kliniczne, jak i laboratoryjne wykluczały udział w patogenezie choroby innych potencjalnie hepatotoksycznych wirusów i/lub schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, które mogłyby doprowadzić do uszkodzenia wątroby.

Najczęściej podczas MZ obserwuje się limfocytarne nacieki przestrzeni wrotnych oraz nieznaczne *balonowate* uszkodzenie hepatocytów. Zwykle nie stwierdza się zajęcia dróg żółciowych, tętniczek wątrobowych oraz żył wrotnych [25]. W rzadkich przypadkach MZ o ciężkim przebiegu dochodzi do ciężkiego uszkodzenia wątroby, prowadzącego do jej niewydolności. W tych przypadkach w badaniach histopatologicznych stwierdza się nacieki limfocytarne w obrębie przestrzeni wrotnych oraz okołowrotnych, a także uszkodzenie przewodów żółciowych objawiające się obrzękiem komórek nabłonkowych przewodów żółciowych z towarzyszącym naciekiem limfocytarnym. Komórki nacieku to w 80% limfocyty B, zaś w 20% limfocyty T. Obok martwicy hepatocytów przestrzeni okołowrotnych obserwuje się także martwicę pojedynczych hepatocytów (ciałka Councilmana). W przypadkach ciężkiej niewydolności wątroby zależnej od infekcji EBV uszkodzenie hepatocytów może być wywołane przez aktywowane limfocyty CD8+ a nie przez bezpośredni wpływ wirusa. Obserwuje się bowiem DNA EBV w komórkach T i B nacieków limfocytarnych. W przypadkach zapalenia wątroby związanego z EBV komórki CD8+ zainfekowane przez EBV prawdopodobnie aktywują niezainfekowane komórki CD4+, które produkują interferon γ [26, 27], co może być pośrednią przyczyną uszkodzenia hepatocytów [28, 29]. W takich przypadkach badania laboratoryjne wykazują podwyższony poziom aminotransferaz, podwyższone stężenie bilirubiny, koagulopatię, wykładniki uszkodzenia przewodów żółciowych. Badania laboratoryjne w opisywanym przypadku sugerowały także ciężkie uszkodzenie wątroby.

Pancytopenia u opisywanej pacjentki mogła być manifestacją zespołu mielodysplastycznego, z powodu którego chora była leczona przez kilkanaście miesięcy. Jednak dane ze szpitala powiatowego, z którego przekazana była chora, wskazywały jedynie na niewielkie zaburzenia morfologii krwi obwodowej (Hb 6,1 mmol/l, WBC 3,2 G/l, Pt 100 G/l). Mielogram oraz trepanobiopsja wykluczyły transformację MDS w ostrą białaczkę. Dane laboratoryjne przemawiały także przeciw rozpoznaniu niedokrwistości megaloblastycznej (MCV, poziom witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w normie, brak objawów neurologicznych).

Istnieją dane w piśmiennictwie o przypadkach czystej agranulocytozy w przebiegu infekcji EBV. Niektórzy autorzy podkreślają znaczenie przeciwciał antyneutrofilowych jako czynnika sprawczego agranulocytozy [30, 31]. Obserwowana była także anemia aplastyczna w pierwszym miesiącu trwania

MZ [32, 33]. Innym prawdopodobnym wyjaśnieniem pancytopenii jest niezwykle rzadki zespół hemofagocytozarny (ZH), wtórny do infekcji EBV. Objawami tego zespołu są: podwyższona temperatura ciała, uszkodzenie wątroby z koagulopatią, pancytopenia (niekiedy limfopenia), wzrost odsetka histiocytoz w szpiku, wykładniki hemofagocytozy (obecność erytrocytów i innych elementów morfotycznych w cytoplazmie histiocytoz). ZH jest często związany z ciężką infekcją EBV towarzyszącą innym chorobom, takim jak ziarnica złośliwa. Inne wirusy mogą jednak także, choć znacznie rzadziej, prowadzić do ZH (HSV, HBS, HCV, CMV) [34]. Patogeneza ZH nie jest jasna. Prawdopodobnie nieprawidłowa aktywacja limfocytów T prowokuje aktywację makrofagów, podobnie jak w przypadku uszkodzenia wątroby związanej z infekcją EBV. Prognoza jest zwykle bardzo poważna, szczególnie jeśli obecne jest inne poważne schorzenie nowotworowe. Postępowanie terapeutyczne obejmuje podawanie kortykosteroidów, etopozydu (z wyjątkiem przypadków poważnej neutropenii), dożylnie podawanie immunoglobulin i – przede wszystkim – leczenie przyczynowe choroby podstawowej [34, 35]. U opisywanej pacjentki nie stwierdzono jednak wykładników hemofagocytozy zarówno w badaniu cytologicznym, jak i histologicznym szpiku. Podwyższone stężenie ferrytyny – inna cecha ZH – mogła być wynikiem MDS. Nie można jednak jednoznacznie wykluczyć ZH – literatura dysponuje opisami przypadków ZH bez cech hemofagocytozy w szpiku z jednoczesną jej obecnością w śledzionie [36]. W opisywanym przypadku pacjentka nie została poddana biopsji śledziony z powodu dużego ryzyka krwawienia i ciężkiego stanu ogólnego. Patogeneza pancytopenii w tym przypadku pozostaje nieznana, lecz jej wyjaśnienie ZH wydaje się być prawdopodobne. Warto ponadto zauważyć, że podanie filgrastimu spowodowało istotny wzrost liczby granulocytów.

W badaniach laboratoryjnych obecna była niecharakterystyczna dla mononukleozy limfopenia. Doniesienia na temat limfopenii współistniejącej z infekcją EBV są wyjątkowo skąpe. Niektórzy autorzy sugerują, że limfopenia w przebiegu MZ może wynikać z zaawansowania infekcji EBV lub bardziej agresywnego typu EBV. Jak wspomniano powyżej limfopenia była obserwowana także w przebiegu ZH [34, 37, 38].

Prawdopodobnie u opisywanej chorej istniały zaburzenia odpowiedzi przeciwwirusowej (w wywiadzie zapalenie wątroby o nieznaną etiologię), co spowodowało tak istotne powikłania mononukleozy (zaburzenia funkcji wątroby, limfopenia, agranulocytoza, zespół hemofagocytozarny?). W skojarzeniu z zespołem mielodysplastycznym doprowadziło to do wtórnej infekcji bakteryjnej i rozwinięcia wstrząsu septycznego opornego na leczenie.

Wnioski

Należy brać pod uwagę infekcję EBV mimo braku limfocytozy. U osób z zespołem mielodysplastycznym, u których doszło do infekcji EBV mogą wystąpić ciężkie, nawet śmiertelne powikłania w postaci uszkodzenia wątroby oraz pancytopenii, której podłożem może być rzadki zespół hemofagocytozarny.

Piśmiennictwo

1. Epstein MA, Achong BG, Barr M. Virus particles in cultured lymphoblast from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; i: 702-703.

2. Dolyniuk M, Prichet R, Kieff ED. Proteins of Epstein-Barr virus II. Electrophoretic analysis of the polypeptides of the nucleocapsid and the glucosamine- and polysaccharide-containing components of enveloped virus. *J Virol* 1976; 18: 289-97.
3. Linde A. Diagnosis of Epstein-Barr virus related diseases. *Scand J Infect Dis* 1996; 100 suppl.: 83-8.
4. Allday MJ, Crawford DH, Griffin BE. Epstein-Barr virus latent gene expression during the initiation of B cell immortalisation. *J Gen Virol* 1989; 70: 1755-64.
5. Allday MJ, Kundu D, Finerty S, Griffin BE. CpG methylation of viral DNA in EBV – associated tumors. *Int J Cancer* 1990; 45: 1125-30.
6. Rickinson AB, Young S, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus transformed B cells. *J Virol* 1987; 102: 99-112.
7. Peter J, Ray CG. Infectious mononucleosis. *Pediatr Rev* 1998; 19: 276-9.
8. Cohen JL. Bening and Malignant Epstein-Barr Virus Associated B-cell Lymphoproliferative Diseases. *Semin Hematol* 2003; 40: 116-23.
9. Jondal M, Klein G, Oldstone M, Bokish V, Vefenof E. Surface markers on human B and T lymphocytes VIII: association between complement and EBV receptors on human lymphoid cells. *Scand J Immunol* 1976; 5: 401-10.
10. Cannel E, Farrel P, Sinclair AJ. Epstein-Barr exploits the normal cell pathway to regulate Bb activity during the immortalisation of primary B-cells. *Oncogene* 1996; 13: 1413-21.
11. Collier L, Oxford J. *Human Virology – A text for students of medicine, dentistry and microbiology*. Oxford University Press 1993.
12. Murray RJ, Kurilla MG, Brooks JM, Thomas WA, Rowe M, Kieff M, Rickinson AB. Identification of target antigens for humancytotoxic T cell response to Epstein-Barr virus (EBV): implications for the immune control of EBV-positive malignancies. *J Exp Med* 1992; 176: 157-68.
13. Henle W, Henle G, Zajac A, Pearson G, Waubke R, Scriba M. Differential reactivity of human serums with early antigens induced by Epstein-Barr virus. *Science* 1970; 169: 188-90.
14. Tosato G, Magrath I, Koski I, et al. Activation of suppressor T cell during Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 1133-7.
15. Haynes BF, Schooley RT, Payling-Wright CR, et al. Emergence of suppressor cells of immunoglobulin synthesis during acute Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis. *J Immunol* 1979; 123: 2095-101.
16. Setsuda J, Teruya-Feldstein J, Harris NL, et al. Interleukin 18, interferon γ , IP10 and Mig expression in Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis and posttransplant lymphoproliferative disease. *Am J Pathol* 1999; 155: 257-65.
17. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis in middle age. *JAMA* 1999; 281: 454-9.
18. Straus SE, Cohen JL, Tosato G, Meier J. NIH conference Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1993; 118: 45-58.
19. Tomkinson BE, Wagner DK, Nelson DL, et al. Activated lymphocytes during acute Epstein-Barr virus infection. *J Immunol* 1987; 162: 1825-35.
20. Sullivan JL. Hematologic consequences of Epstein-Barr virus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 397-417.
21. Andersson JP. Clinical aspects on Epstein Barr virus infection. *Scand J Infect Dis* 1991; suppl 80: 94-104.
22. Andersson JP. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus associated diseases. *Scand J Inf Dis* 1996; 100 suppl: 72-82.
23. Penman HG. Fatal infectious mononucleosis: a critical review. *J Clin Pathol* 1970; 23: 765-71.
24. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, et al. Aciclovir and prednisone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996; 174: 324-31.
25. Markin RS. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver. *Liver* 1994; 14: 1-13.
26. Kusters S, Gantner F, Kunstle G, et al. Interferon gamma plays a critical role in T cell-dependent liver injury in mice-initiated by concanavalin A. *Gastroenterology* 1996; 111: 462-71.
27. Bradham CA, Plumpe J, Manns MP, et al. Mechanisms of hepatic toxicity. TNF-induced liver injury. *Am J Physiol* 1998; 275: G387-G392.
28. Baumgarten E, Herbst H, Schmitt M. Life-threatening infectious mononucleosis: Is it correlated with virus induced T cell proliferation? *Clin Infect Dis* 1994; 19: 152-6.
29. Kimura H, Nagasaka T, Hoshimo Y, et al. Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes. *Hum Pathol* 2001; 32: 757-62.
30. Brkic S, Aleksic-Dordevic M, Belic A, et al. Agranulocytosis as a complication of acute infectious mononucleosis. *Med Pregl* 1998; 51: 355-8.
31. Schooley RT, Densen P, Harmon D, et al. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis. *Am J Med* 1984; 76: 85-90.
32. Lazarus KH, Baehner RL. Aplastic anemia complication infectious mononucleosis: A case report and review of literature. *Pediatrics* 1981; 67: 907-10.
33. Levy M, Kelly JP, Kaufmann DW. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Ann Hematol* 1993; 67: 187-90.
34. Hasselblom S, Linde A, Ridell B. Hodgkin's lymphoma, Epstein-Barr virus reactivation and fatal haemophagocytic syndrome. *J Int Med* 2004; 255: 289-93.
35. Imashuku S, Tabata Y, Teramura T, Hibi S. Treatment strategies for Epstein-Barr virus associated hemophagocytic lymphohistocytosis. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 37-49.
36. Albrecht H, Schafer H, Stellbrink HJ, Greten H. Epstein-Barr virus associated haemophagocytic syndrome, A cause of fever of unknown origin in human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 853-8.
37. Bar RS, Adlard J, Thomas FB. Lymphopenic infectious mononucleosis. *Arch Intern Med* 1975; 135: 334-7.
38. Sumaya C, Keightley R. B lymphocytopenia in infectious mononucleosis. *Clin Exp Immunol* 1981; 43: 298-301.

Adres do korespondencji

lek. **Dominik Dytfeld**

Katedra i Klinika Hematologii
i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Akademia Medyczna
ul. Szamarzewskiego 84
61-569 Poznań
e-mail: dytfeld@poczta.onet.pl