

Iwona Bręńska

**Ewolucja kliniczna mononukleozy zakaźnej u dzieci
w odniesieniu do profilu przeciwciał przeciw antygenom wirusa
Epsteina-Barr**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Praca realizowana w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: Prof. zw. dr hab. n. med. Wojciech Służewski

Pod kierunkiem promotora: Prof. dr hab. n. med. Iwony Mozer-Lisewskiej
z Kliniki Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w
Poznaniu

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Iwona Mozer-Lisewska

Poznań 2012

Dziękuję:

Mojemu Promotorowi,

Pani Prof. dr hab. n. med. Iwonie Mozer-Lisewskiej

za motywację oraz cenne uwagi podczas

przygotowywania niniejszej pracy,

Panu Prof. dr hab. n. med. Wojciechowi Służewskiemu

za okazaną pomoc

Koleżankom i Kolegom z Kliniki Chorób Zakaźnych i

Neurologii Dziecięcej

oraz:

Rodzicom

Oli, Szymonowi, Markowi

za zrozumienie i wsparcie.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY.....	7
I. WSTĘP.....	9
1.1.Charakterystyka wirusa Epsteina-Barr.....	9
1.1.1 Informacje ogólne. Aspekt historyczny.....	9
1.1.2 Budowa	10
1.1.3 Wnikanie wirusa do komórki.....	10
1.1.4 Odpowiedź humoralna.....	15
1.1.5 Odpowiedź komórkowa.....	16
1.2. Obraz kliniczny zakażenia wirusem Epsteina-Barr	17
1.2.1 Epidemiologia. Zakażenie ostre.....	17
1.2.2 Leczenie mononukleozy zakaźnej.....	18
1.2.3 Powikłania ostrej infekcji EBV.....	18
1.2.4 Infekcja przewlekła.....	20
1.3. Onkogenny potencjał wirusa.....	21
1.3.1 Zaburzenia limfoproliferacyjne.....	22
1.4. Metody wykrywania wirusa	25
1.5. Nowe aspekty zakażenia EBV.....	25
II. CEL PRACY	27
III. PACJENCI, MATERIAŁ I METODY.....	28
3.1. Pacjenci.....	28
3.2. Materiał i metody.....	29
3.3. Analiza statystyczna	37
IV. WYNIKI.....	38
4.1 Wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych grupach wiekowych.....	38
4.1.1. Morfologia krwi obwodowej	38
4.1.1.1 Erytrocyty.....	38
4.1.1.2 Leukocyty.....	39
4.1.1.3 Płytki krwi.....	40
4.1.1.4 Hemoglobina.....	41
4.1.2 Badania biochemiczne.....	42
4.1.2.1 Białko C-reaktywne.....	42
4.1.2.2 Aktywność aminotransferazy alaninowej.....	43

4.1.2.3 Aktywność aminotransferazy asparaginowej.....	44
4.1.2.4 Mocznik i kreatynina.....	45
4.2 Wyniki badań obrazowych w poszczególnych grupach wiekowych	46
4.2.1. RTG klatki piersiowej	46
4.2.2 USG jamy brzusznej.....	47
4.3 Rozkład przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasach IgM i IgG w poszczególnych grupach wiekowych.....	48
4.4 Odchylenia w badaniu przedmiotowym w poszczególnych grupach wiekowych.....	49
4.4.1 Powiększenie wątroby.....	49
4.4.2 Powiększenie śledziony.....	50
4.4.3 Hepatosplenomegalia	50
4.4.4 Powiększenie węzłów chłonnych.....	51
4.4.5. Wygląd migdałków podniebiennych	52
4.5 Występowanie poszczególnych objawów klinicznych w grupach wiekowych.....	53
4.5.1 Wysypka.....	54
4.6 Wyniki badań laboratoryjnych w obrębie obu płci.....	55
4.6.1. Morfologia krwi obwodowej.....	55
4.6.1.1 Erytrocyty.....	55
4.6.1.2 Leukocyty.....	55
4.6.1.3 Płytki krwi.....	55
4.6.1.4 Hemoglobina.....	55
4.6.2 Badania biochemiczne	56
4.6.2.1 Białko C- reaktywne.....	56
4.6.2.2 Aminotransferaza alaninowa	56
4.6.2.3 Aminotransferaza asparaginowa	56
4.6.2.4 Mocznik, Kreatynina, LDH.....	56
4.7 Wyniki badań obrazowych w obrębie obu płci	57
4.7.1. RTG klatki piersiowej.....	57
4.7.2. USG jamy brzusznej	57
4.7.3. USG węzłów chłonnych	57
4.8 Odchylenia w badaniu przedmiotowym w obrębie obu płci	58
4.8.1. Powiększenie narządów mięszkowych	58
4.8.2. Obwodowe węzły chłonne.....	58
4.8.3. Migdałki podniebienne.	58

4.9 Najczęściej zgłaszane objawy w obrębie obu płci.....	59
4.10 Występowanie zaburzeń neurologicznych w zależności od wieku i płci.....	59
4.11 Rozkład hospitalizacji z powodu zachorowania na mononukleozę zakaźną w poszczególnych miesiącach.....	61
4.12 Rozmaz krwi obwodowej.....	61
4.13 Wartości parametrów krwi przy przyjęciu w zależności od długości trwania objawów przed hospitalizacją.....	62
4.14 Współistnienie bakteryjnego zakażenia gardła i migdałków podniebiennych.....	66
4.15 Obecność przeciwciał anti- VCA-EBV w klasie IgM i IgG przy przyjęciu do szpitala w zależności od długości trwania objawów przed hospitalizacją	66
4.16 Charakterystyka laboratoryjna pacjentów (na początku hospitalizacji) z uwzględnieniem przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasie IgM i IgG.....	67
4.17 Porównanie obrazu klinicznego mononukleozy zakaźnej u dzieci w odniesieniu do obecności w surowicy chorych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina – Barr w klasie IgM.....	70
4.17.1 Charakterystyka laboratoryjna.....	70
4.17.1.1 Erytrocyty.....	70
4.17.1.2 Leukocyty.....	71
4.17.1.3 Płytki krwi.....	71
4.17.1.4 Hemoglobina.....	71
4.17.1.5 Białko C-reaktywne.....	71
4.17.1.6 Aminotransferaza alaninowa.....	71
4.17.1.7 Aminotransferaza asparaginowa.....	71
4.17.1.8 Kreatynina i mocznik	72
4.17.2 Charakterystyka radiologiczna (na początku hospitalizacji).....	72
4.17.3 Odchylenia w badaniu przedmiotowym.....	73
4.17.3.1 Powiększenie wątroby i śledziony.....	73
4.17.3.2. Obwodowe węzły chłonne.....	73
4.17.3.3. Najczęściej zgłaszane objawy	74
4.18 Porównanie obrazu klinicznego mononukleozy zakaźnej u dzieci w odniesieniu do obecności w surowicy chorych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasie IgG.....	74
4.18.1 Charakterystyka laboratoryjna.....	74

4.18.1.1 Erytrocyty.....	75
4.18.1.2 Leukocyty.....	75
4.18.1.3 Płytki krwi.....	75
4.18.1.4 Hemoglobina.....	75
4.18.1.5 Białko C-reaktywne.....	75
4.18.1.6 Aminotransferaza alaninowa.....	75
4.18.1.7 Aminotransferaza asparaginowa.....	75
4.18.1.8 Kreatynina i mocznik.....	76
4.18.2 Charakterystyka radiologiczna (na początku hospitalizacji).....	76
4.18.3 Odchylenia w badaniu przedmiotowym.....	76
4.18.3.1 Powiększenie wątroby i śledziony.....	76
4.18.3.2. Obwodowe węzły chłonne.....	76
4.18.3.3. Najczęściej zgłaszane objawy	77
4.19 Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji.....	79
4.20.Charakterystyka laboratoryjna i serologiczna grupy leczonej i nieleczonej acyklowirem.....	80
4.20.1 Analiza parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi na początku i na końcu hospitalizacji w zależności od leczenia acyklowirem.....	80
4.20.1.1 Erytrocyty.....	81
4.20.1.2 Leukocyty.....	82
4.20.1.3 Płytki krwi.....	83
4.20.1.4 Hemoglobina.....	84
4.20.1.5 Białko C-reaktywne.....	85
4.20.1.6 Aminotransferaza alaninowa.....	86
4.20.1.7 Aminotransferaza asparaginowa.....	87
4.21.Wyniki ankiety dotyczącej jakości życia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej...	88
4.22 Przypadki kliniczne	90
4.23 Dokumentacja fotograficzna	105
V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja.....	111
VI. WNIOSKI.....	123
VII. STRESZCZENIE.....	124
VIII. PIŚMIENNICTWO.....	128
IX. SPIS FOTOGRAFII , RYCIN, TABEL	136

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

- API (ang. *Activating Protein 1*) – białko aktywatorowe
- ALT (ALAT) – aktywność aminotransferazy alaninowej
- AST (Aspat) – aktywność aminotransferazy asparaginowej
- CAEBV (ang. *chronic active EBV*) – przewlekłe aktywne zakażenie EBV
- CMV – cytomegalowirus
- CREA – poziom kreatyniny we krwi
- CRP – białko C-reaktywne
- CTL (ang. *Cytotoxic T lymphocytes CD8+*) – limfocyty T cytotoksyczne
- EA (ang. *Early Antigen*) – antygen wczesny wirusa
- EA-D (ang. *Early Antigen Diffuse*) – antygen wczesny postać rozszkana
- EA-R (ang. *Early Antigen Restricted*) – antygen wczesny postać ograniczona
- EBER-1, -2 (ang. *Epstein-Barr Virus Encoded RNA*) – dwa małe fragmenty RNA EBV
- EBNA (ang. *Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen*) – antygen jądrowy wirusa Epsteina-Barr
- EBV (ang. *Epstein-Barr Virus*) – wirus Epsteina-Barr
- EBV1 (ang. *type 1 Epstein-Barr Virus*) – typ 1 wirusa Epsteina-Barr
- EBV2 (ang. *type 2 Epstein-Barr Virus*) – typ 2 wirusa Epsteina-Barr
- FIA (ang. *Fluoroimmunoassay*) – immunofluorescencja
- HBV (ang. *Hepatitis B Virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B
- HCV (ang. *Hepatitis C Virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C
- HMB (ang. *Hypersensitivity to Mosquito Bites*) – nadwrażliwość na ugryzienia owadów
- HSV (łac. *Herpes Simplex Virus*) – wirus opryszczki pospolitej
- MZ – mononukleozą zakaźną
- LDH – aktywność dehydrogenazy mleczanowej
- LMA/LMP (ang. *Latent Membrane Antigen/Protein*) – białko membranowe charakterystyczne dla fazy latencji
- NF-kB (ang. *Nuclear Factor kB*) – jądrowy czynnik kappa B
- NPC (ang. *Nasopharyngeal carcinoma*) – rak nosogardła
- OB – odczyn sedymentacyjny, Biernackiego
- PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*) – reakcja łańcuchowa polimerazy
- PEL (ang. *Primary Effusion Lymphoma*) – pierwotny chłoniak z jam ciała
- PLT – liczba płytek krwi

PTLD (ang. *Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders*) – przeszczepowa choroba limfoproliferacyjna

RBC – liczba erytrocytów

SCCa (ang. *Squamous Cell Carcinoma antigen*) – antygen raka płaskonabłonkowego

SSR (ang. *Spontaneous Splenic Rupture*) – samoistne pęknięcie śledziony

STAT1 (ang. *Signal Transducers and Activator of Transcription*) – białko aktywatorowe

TCR (ang. *T-cell receptor*) – receptor dla limfocytów T

TRAF (ang. *Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor*) – wewnątrzkomórkowy fragment receptora czynnika martwicy nowotworów

UREA – ilość mocznika we krwi

WBC – liczba leukocytów

VCA (ang. *Viral Capsid Antigen*) – antygen kapsydowy wirusa Epsteina-Barr

anty-VCA EBV IgM (+/-) – dodatnie/ujemne przeciwciała przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasie IgM w surowicy badanych dzieci

anty-VCA EBV IgG (+/-) – dodatnie/ujemne przeciwciała przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasie IgG w surowicy badanych dzieci

XLA (ang. *X-linked agammaglobulinemia*) – agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X

ZPZ – zespół przewlekłego zmęczenia

I. WSTĘP

Mononukleozę zakaźną (MZ) jest jedną z częstszych wirusowych chorób infekcyjnych. Czynnikiem etiologicznym schorzenia jest wirus Epsteina-Barr (EBV) należący do rodziny *Herpesviridae*. Za różnorodność objawów klinicznych i charakterystyczne zmiany hematologiczne odpowiada ostry, uogólniony, samoograniczający się, poliklonalny odczyn limfoproliferacyjny. Obserwuje się dwa szczyty zachorowań. Pierwszy to okres przedszkolny, w którym zakażenie przebiega zwykle łagodnie, niekiedy bezobjawowo. Drugi przypada na okres dojrzewania i często ma charakter pełnoobjawowy [1,3,5].

1.1. Charakterystyka wirusa Epsteina-Barr

1.1.1 Informacje ogólne. Aspekt historyczny

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest szeroko rozpowszechniony wśród ludzi. Jest to również pierwszy herpeswirus, którego genom został w całości zsekwencjonowany.

Pierwsze doniesienia na temat mononukleozy zakaźnej pochodzą z końca XIX wieku [2,5,7]. W 1887 roku w Moskwie N. Fiłatow wyróżnił objawy tej infekcji u dzieci, ale powszechnie za pierwszą publikację, opisującą MZ uznaje się pracę E. Pfeiffera z 1889 roku [2]. Mononukleozę zakaźną znana była również jako choroba Türka, od nazwiska austriackiego internisty W. Türk'a, pioniera w dziedzinie hematologii, który w 1904 roku opisał nowe aspekty gorączki gruczołowej (synonim MZ). W 1920 r. patolodzy T. Sprunt i F. Evans po raz pierwszy nadali tej chorobie nazwę „mononukleozę zakaźną”. Zauważyli także, że we krwi obwodowej chorych występują tzw. limfocyty atypowe [2]. W 1925 r. I. Davidsohn wykrył w surowicy chorych przeciwciała heterofilne aglutynujące krwinki czerwone owcy i konia. W 1932 r. J. Paul i W. Bunnell opracowali test wykrywania tych przeciwciał. Test w formie zmodyfikowanej przez I. Davidsohna w 1937 r. jest wykonywany do dzisiejszego dnia jako test Paula-Bunnella-Davidsohna [2,5].

Jednak do ustalenia czynnika etiologicznego mononukleozy zakaźnej najbardziej przyczynił się Denis Burkitt, który w latach 1943-45 pracował jako chirurg wojskowy w Kenii i Somalii, a od 1946 w Ugandzie. W 1958 roku opisał nowotwór szczęki (nazwany później chłoniakiem Burkitta), występujący endemicznie wśród populacji dziecięcej Afryki równikowej. Burkitt przypuszczał, że czynnikiem etiologicznym tego nowotworu może być wirus przenoszony przez komary [2,5].

W 1964 roku, po trzech latach trudnych badań Michael Antony Epstein (patolog) i Yvonne M. Barr (wirusolog) przy pomocy mikroskopu elektronowego w preparatach tkankowych chłoniaka Burkitta (w liniach komórkowych limfoblastów) wykryli cząstki wirusa z rodziny *Herpesviridae*, nazwane na cześć odkrywców wirusem Epsteina-Barr [1,2,5]. W 1968 r. G. Henie i W. Henie oraz V. Diehl w wydzielinie z jamy ustno-gardłowej chorych na mononukleozę zakaźną wykryli EBV i wykazali, że jest on czynnikiem etiologicznym tej choroby. W 1970 roku wirus Epsteina-Barr został wykryty w hodowli komórkowej uzyskanej z niezróżnicowanego raka nosogardła.

1.1.2 Budowa

EBV, nazywany także ludzkim herpeswirusem 4, wchodzi w skład rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *Gammaherpesvirinae*, zaliczany jest także przez niektórych do grupy *Lymphocryptovirus* [1,3,5,7,8]. Jest on zbudowany z toroidalnego rdzenia, na który nawinięty jest dwuniciowy DNA. Nukleokapsyd o średnicy ok. 100 nm i symetrii ikozaedralnej składa się z 162 trójkątnych kapsomerów. Na zewnątrz znajduje się tegument z lipidową otoczką, która stanowi fragment błony komórkowej gospodarza. W otoczkę wbudowane są glikoproteiny, pełniące ważne funkcje podczas fuzji i wnikania materiału genetycznego do infekowanych komórek.

EBV wykazuje wąski tropizm, ograniczony do limfocytów B i komórek nabłonkowych ucha i nosogardła. Posiada zdolność do immortalizacji (unieśmiertelnienia) limfocytów B zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo* [1,5,7,8].

Zidentyfikowano dwa typy wirusa Epsteina-Barr: EBV-1 i EBV-2 (odpowiednio typ A i B). Oba typy wirusa różnią się sekwencją genu antygeny jądrowego EBNA-2. Typ A wirusa występuje dziesięciokrotnie częściej niż typ B. EBV-1 jest bardziej rozpowszechniony w państwach zachodnich, a EBV-2 dominuje głównie w Afryce równikowej. Prawdopodobnie typ A skuteczniej wywołuje immortalizację limfocytów B [1,5,35]. Możliwa jest także koinfekcja typem A i B wirusa [1].

1.1.3. Wnikanie do komórki

Na podstawie obserwacji chorych na agammaglobulinemię związaną z chromosomem X (XLA, *X-linked agammaglobulinemia*) zauważono, że pacjenci dotknięci tym schorzeniem są odporni na zakażenie wirusem Epsteina-Barr przy jednoczesnej podatności na inne infekcje.

Z uwagi na występujący w tej chorobie brak dojrzewania limfocytów B, wysunięto hipotezę, że do zaistnienia zakażenia EBV wymagana jest obecność dojrzałych form limfocytów B [1,3,8].

W jamie nosowo-gardłowej następuje fuzja wirionów z komórkami nabłonka i przepływającymi przez pierścień Waldeyera limfocytami B.

Aby wniknąć do komórki, dwa główne białka otoczki wirusa gp350 i gp220 łączą się z receptorem typu 2 dla składowej C3d komplementu (CR2,CD21). CD21 znajduje się na komórkach nabłonka i limfocytach B, a szczególnie podatne na zakażenie są limfocyty B o jego dużej gęstości. Receptory te występują także w nabłonku proksymalnych kanalików nerkowych, co sugeruje, że obecność EBV w komórkach cewek nerkowych może prowadzić do rozwoju procesu zapalnego w obrębie nerek [38].

Inne białka biorące udział w fuzji otoczki wirusa z komórką gospodarza to: gp85 (gH), gp25 (gL), gp110 (gB), gp42 (tworzy kompleks z białkami układu MHC klasy II) [1,7,8]. Glikoproteina 85 (gH) jest białkiem otoczki wirusa odpowiedzialnym za integrację z komórką gospodarza. W warunkach laboratoryjnych stwierdzono, że przyłączenie przeciwciał monoklonalnych do antygeny gp85 powoduje, iż otoczka wirusa nie ulega fuzji z błoną infekowanych komórek (limfocytów B). Podobnie działają immunoglobuliny skierowane przeciwko gp42, jednakże nie zapobiegają one fuzji EBV z komórkami epitelialnymi [7,8].

Po infekcji pierwotnej wirus pozostaje w formie utajonej w komórkach pamięci limfocytów B. Podczas fazy latentnej genom wirusa replikuje się tylko jeden raz w ciągu cyklu komórkowego. W tej fazie produkowanych jest: sześć białek jądrowych *Epstein-Barr Nuclear Antigen* (EBNA): EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA1LP (*leader protein*); trzy białka membranowe *Latent Membrane Antigen/ Protein* (LMA/LMP): LMP1, LMP2A, LMP2B, oraz dwa małe fragmenty RNA: EBER1, EBER2 *Epstein-Barr Virus Encoded RNA* [1,8].

W pewnych okolicznościach następuje reaktywacja wirusa i jego przejście z fazy latentnej do litycznej [1,11,14]. Dochodzi wówczas do wytwarzania i ekspresji różnych białek – w tym białek strukturalnych i glikoprotein otoczki. Antygenami charakterystycznymi dla fazy litycznej są białka membranowe: *Viral Capsid Antigen* (VCA), *Early Antigen* (EA) w postaci ograniczonej i rozsianej (EA-D *Early Antigen Diffuse* i EA-R *Early Antigen Restricted*) [Tabela 1]. Postać EA-D wykrywana jest zarówno w jądrze komórkowym i cytoplazmie, a postać EA-R tylko w jądrze komórkowym.

Antygen jądrowy EBNA1, niezbędny do immortalizacji limfocytów B, jest białkiem współdziałającym w utrzymaniu autonomii postaci episomalnej wirusa w czasie fazy

latentnej. W mitotycznie aktywnych limfocytach B EBNA1 jest białkiem nieimmunogennym, co wiąże się z niewykrywaniem go przez limfocyty Tc. Stanowi to jedną ze strategii EBV prowadzącą do uniknięcia jego eliminacji przez układ odpornościowy. EBNA1 ponadto koduje fragmenty tripletów GLY-GLY-ALA, które zapobiegają degradacji wirusa i prezentacji za pośrednictwem MHC klasy I antygenów wirusowych limfocytom Tc doprowadzając do upośledzenia odpowiedzi komórkowej [21].

Kolejnym istotnym zadaniem EBNA1 jest aktywacja transkrypcji oraz wpływanie na zwiększenie ekspresji LMP1. [1,8].

EBNA2 aktywuje protoonkogeny c-myc i c-fgr, utrzymuje proliferację komórek po zakażeniu, reguluje ekspresję LMP1, LMP2A, LMP2B. LMP1 jest odpowiedzialny za unieśmiertelnienie limfocytów B przez indukcję ekspresji CD23, CD39, CD40, CD44. Dzięki powinowactwu do białek występujących w TRAF, LMP1 łączy się odpowiednio z fragmentem p75 wyżej wymienionego receptora, aktywując NF-κB, AP1, STAT1, które stanowią antyapoptotyczne czynniki transkrypcyjne [21].

EBNA-3A, -3B, -3C wywołują nasiloną odpowiedź immunologiczną gospodarza i indukują proces immortalizacji. Wykazano ścisły związek między unieśmiertelnieniem limfocytów B i onkogenezą. Kolejnym białkiem mającym wpływ na omawiany proces, głównie przez regulację procesu apoptozy zainfekowanych przez EBV komórek jest EBNA-LP [5,7,8]. Na podstawie badań nad onkogenezą i immortalizacją limfocytów B Shafer i in. udowodnili, że jedynie komórki, które uległy unieśmiertelnieniu mogą stać się punktem wyjścia transformacji nowotworowej.

W jądrze komórkowym w fazie latentnej znajdują się dwa krótkie łańcuchy RNA: EBER1 i EBER2 (*Epstein-Barr Virus Encoded RNA*). Stanowią one produkty transkrypcji katalizowanej przez polimerazę III, regulują translację i przekazywanie informacji. Wykazują one silną ekspresję u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, chłoniakiem Burkitta, rakiem nosogardła i ostrą fazą mononukleozy zakaźnej [1,7,8].

EBV rozprzestrzenia się przez kontakt z wydzieliną z górnych dróg oddechowych. Ponadto materiał genetyczny wirusa można wykryć w wydzielinie szyjki macicy, co sugeruje transmisję drogą kontaktów seksualnych. Do zakażenia może dojść również poprzez preparaty krwiopochodne i z materiałem przeszczepowym (transplantacja od seropozytywnego dawcy do seronegatywnego biorcy).

Tabela 1. Główne antygeny ulegające ekspresji w fazie latentnej i litycznej zakażenia EBV

FAZA LATENTNA	FAZA LITYCZNA
EBNA- <i>Epstein-Barr nuclear antigen</i>	VCA- <i>Viral capsid antigen</i>
LMA/P- <i>Latent membrane antigen/protein</i>	EA- <i>Early antigen</i> (EA-D i EA-R)

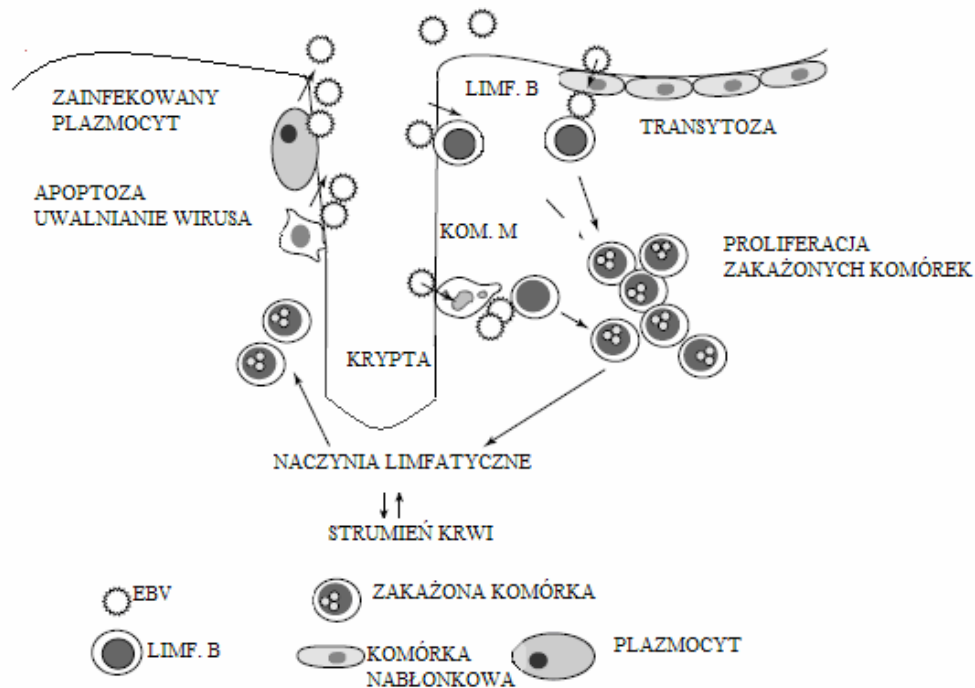
DNA wirusa Epsteina-Barr występuje w dwóch formach: episomalnej i liniowej. Postać episomalna obecna jest w fazie latencji, natomiast postać liniowa występuje w fazie litycznej. Postacie episomalne ulegają replikacji z komórkowym DNA (w jądrze komórkowym) i przechodzą do komórek potomnych (liczba kopii wirusa w komórkach potomnych pozostaje stała i wynosi 10-20 kopii/komórkę) [1,3,12,].

W fazie litycznej dochodzi do aktywacji m.in. genu BZLF1, który koduje białko ZEBRA, nazywane przez niektórych autorów białkiem Z lub białkiem Zta. Jest ono pierwszym wykrywalnym białkiem pojawiającym się w cyklu litycznym. Białko Z stanowi aktywator transkrypcyjny genów cyklu litycznego [7,8]. BZLF1 reguluje własną transkrypcję i transkrypcję genu BRLF1 kodującego białko R, oba geny są aktywne tylko w cyklu litycznym [7].

Białko Z odgrywa ważną rolę w reaktywacji zakażenia EBV w limfocytach B. Przeciwciała skierowane przeciw białku ZEBRA są specyficznym markerem służącym do wykrywania reaktywacji EBV. Najczęściej reaktywacja wirusa zachodzi pod wpływem czynników stymulujących, na przykład hormonów steroidowych, wybranych cytokin. Spontaniczna reaktywacja zachodzi bardzo rzadko (raz na 10^2 - 10^6 komórek) [8].

Na Ryc. 1 przedstawiono możliwy mechanizm wnikania wirusa Epsteina-Barr do limfocytów B za pomocą wysoko wyspecjalizowanych komórek M (komórki nabłonka). Mechanizm ten, nazywany jest transcytozą (ang. *infection-independent vesicular transport*). Jego zadaniem jest transport pęcherzykowy EBV przez barierę nabłonka do tkanki limfatycznej gardła celem wywołania odpowiedzi immunologicznej. W transcytozie nie dochodzi do degradacji przenieszonego materiału. W okolicach krypt migdałków znajdują się limfocyty B, które ulegają zakażeniu EBV. Następnie dochodzi do proliferacji wirusa, który po namnożeniu jest uwalniany do światła krypt z zakażonych limfocytów B i komórek plazmatycznych w mechanizmie apoptozy [3].

WIRUSY WYCHODZĄCE ZE ŚLINY



Ryc. 1. Droga wnikania i uwalniania wirusa Epsteina-Barr w okolicy krypt migdałków podniebiennych (Źródło: opracowanie własne na podstawie Faulkner G.C. Krajewski A.S. *The ins and outs of EBV infection* [3]).

Mając na uwadze onkogenny potencjał wirusa, poddano analizie białka produkowane w poszczególnych fazach infekcji EBV i wyróżniono trzy typy latencji [1,7,8].

Typ I charakteryzuje się ekspresją genu EBNA1, zahamowany jest wówczas cykl komórkowy oraz ekspresja innych białek wirusa. EBNA1 jest niewykrywalny dla limfocytów Tc, nie występuje więc efekt cytostatyczny. Typ I latencji stwierdzany jest w raku żołądka, PEL, *NK-cell lymphoma/leukemia* (CD3-CD16-CD56+CD57-) i chłoniaku Burkitta.

W typie II ekspresji ulegają geny EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B i występuje on w raku nosogardła (NPC), chorobie Hodgkina i chłoniakach wywodzących się komórek NK i T.

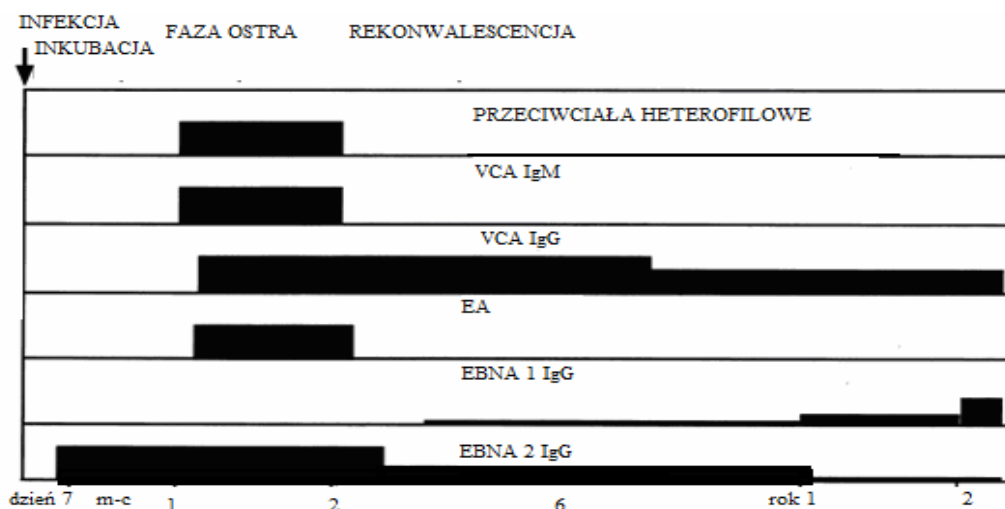
III typ latencji charakterystyczny jest dla *Pyothorax-associated lymphoma*, *Smooth muscle tumors*, choroby limfoproliferacyjnej w stanach immunosupresji. Występuje w nim ekspresja pięciu białek jądrowych: EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA3D, EBNA3L1, EBNA3LP, i 3-błonowych: LMP1, LMP2A, LMP2B.

1.1.4 Odpowiedź humoralna

U około 90-95% osób dorosłych na całym świecie wykrywa się w badaniach serologicznych dodatnie przeciwciała przeciwko wirusowi Epsteina-Barr [5,10,12,15,17,31].

Tylko około 10% niemowląt i małych dzieci przechorowuje pełnoobjawową mononukleozę zakaźną. Wirus wnika do limfocytów B powoduje poliklonalną aktywację tych limfocytów do produkcji przeciwciał heterofilnych wykrywanych w serologicznym odczynie Paula-Bunella-Davidsohna lub za pomocą testów lateksowych [5,9]. Mniejsza część zainfekowanych limfocytów B ulega cytolizie, uwalniając antygeny powodujące wytworzenie swoistych przeciwciał, wykrywanych odpowiednimi testami serologicznymi. Przeciwciała heterofilne wykrywane w odczynie Paula-Bunella-Davidsohna, pojawiają się w fazie inkubacji, osiągają najwyższe wartości w okresie ostrej infekcji, po czym ich miano obniża się do wartości niewykrywalnych. Wyniki fałszywie ujemne występują często u dzieci poniżej 5 roku życia i dlatego nie zaleca się przeprowadzania tego badania w najmłodszych grupach wiekowych. Przeciwciała przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa w klasie IgG (VCA EBV IgG) osiągają najwyższą wartość w ostrej fazie zakażenia, po czym ich miano obniża się, utrzymując się na określonym poziomie do końca życia [5,26]. Przeciwciała przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa w klasie IgM (VCA EBV IgM) są charakterystyczne dla zakażenia ostrego, ich miano osiąga maksymalny poziom około 2-4 tygodnia choroby i następnie maleje do wartości ujemnych w fazie zdrowienia. Przeciwciała przeciwko EA świadczą o replikacji EBV; w klasie IgM występują w ostrej fazie zakażenia, natomiast w klasie IgG występują zarówno w ostrym, jak i przewlekłym zakażeniu.

Przeciwciała przeciw EA, występujące w ostrej fazie choroby, znikają zwykle w ciągu 3-6 miesięcy. U około 20% chorych mogą utrzymywać się na pewnym poziomie przez wiele lat od ustąpienia objawów choroby. Przeciwciała anti-EBNA1 nie występują w ostrej fazie choroby, ale pojawiają się w ciągu 2-4 miesięcy od wystąpienia objawów i są obecne przez dalsze życie [1,5]. Przeciwciała przeciw EBNA2 pojawiają się już po około tygodniu od zakażenia, następnie ich miano ulega stopniowemu obniżeniu (Ryc. 2). U pełnoobjawowych pacjentów, wśród których zakażenie EBV zostanie potwierdzone w badaniach serologicznych, do serokonwersji i zdrowienia dochodzi w ciągu sześciu miesięcy. U osób z obniżoną odpornością ten proces ulega wydłużeniu do ponad roku [1,8,16].



Ryc. 2. Odpowiedź serologiczna w ostrym zakażeniu EBV (Źródło: opracowanie własne na podstawie Tsuchiya S. *Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases* [6]).

1.1.5. Odpowiedź komórkowa

Mechanizmy cytotoxyczności komórkowej odgrywają główną rolę w odpowiedzi immunologicznej przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym. Głównymi komórkami zdolnymi do wywierania efektu cytotoxycznego są m.in. limfocyty T i komórki NK. W przypadku infekcji wirusem Epsteina-Barr najważniejszymi komórkami ograniczającymi zakażenie są limfocyty cytotoxyczne CD8+, jednak w początkowej fazie infekcji są to komórki NK. Zadaniem limfocytów CD8+ jest zidentyfikowanie i następnie zniszczenie zakażonych wirusem limfocytów B. Mamy tu do czynienia z restrycją MHC klasy I: limfocyty CD8+ rozpoznają antygeny wirusa prezentowane przez cząstki HLA klasy I za pomocą receptora TCR. Proces zabicia komórki docelowej (limfocyt B zakażony EBV) przez limfocyt Tc jest zjawiskiem wieloetapowym i następuje w wyniku reakcji cytotoxycznej, zależnej od ziaren cytolitycznych. Najpierw dochodzi do rozpoznania i związania przez limfocyt Tc komórki docelowej. Następnie zachodzi degranulacja i uwolnienie czynników cytolitycznych, np. perforyny i proteaz serynowych. W końcowym etapie następuje apoptoza komórki docelowej, a limfocyt cytotoxyczny ulega procesowi recyrkulacji, dzięki czemu może się wiązać z kolejnym limfocytym B, zakażonym EBV [1,4].

We wczesnej fazie infekcji EBV wzrasta liczba limfocytów T CD8+, skierowanych swoiście przeciw białkom fazy litycznej wirusa. W trakcie ostrej infekcji EBV wzrasta również liczba

limfocytów CD4+. Liczba limfocytów skierowanych swoiście przeciw białkom wirusa jest większa w fazie litycznej w porównaniu do fazy latentnej.

1.2. Obraz kliniczny zakażenia wirusem Epsteina-Barr

1.2.1. Epidemiologia. Zakażenie ostre

Zapadalność na mononukleozę zakaźną szacuje się na około 20-70 przypadków na 100 000 osób. Wśród nastolatków powyżej 15 roku życia zapadalność jest 16-krotnie większa. Według danych Państwowego Zakładu Higieny (PZH) w Polsce w 2005 roku wynosiła ona 7,17 przypadków na 100 000 mieszkańców, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych 1,6-99 przypadków na 100 000 osób [5,26].

W krajach rozwijających się, u dzieci poniżej 5 roku życia, swoiste przeciwciała wykrywa się u 80-90% badanych, podczas gdy w krajach rozwiniętych, uprzemysłowionych – zaledwie u 40-50%. Po zakażeniu EBV objawy kliniczne występują u 10% dzieci i u 70% młodych dorosłych, a pełnoobjawowa mononukleozą zakaźną rozwija się u ok. 20% zakażonych. Zakażenie EBV w populacji dziecięcej i ewolucja objawów klinicznych są różnorodne.

Okres wylegania mononukleozy zakaźnej wynosi 30-50 dni. Objawy ostrej infekcji ustępują po 7-14 dniach [1,5,8,9,11,18].

MZ rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, charakterystycznych zmian hematologicznych oraz nieswoistych i/lub swoistych odczynów serologicznych [15]. Najczęściej prezentowanymi objawami klinicznymi są: gorączka lub stany podgorączkowe, zmiany zapalne na migdałkach podniebiennych (Fot. 10 i 11), powiększenie węzłów chłonnych (klasyczna triada), ból gardła, powiększenie wątroby, osłabienie, zmęczenie, powiększenie śledziony, złe samopoczucie, trudności w połykaniu, trudności w mówieniu (mowa nosowa), bóle stawowe i mięśniowe, obrzęki powiek, nasady nosa, twarzy (objaw Glanzmana), bóle głowy, bóle karku i szyi, bóle brzucha. Lista objawów jest niespecyficzna i towarzyszy wielu jednostkom chorobowym. Dodatkowo obraz choroby w populacji dziecięcej jest niejednorodny i bywa niejednoznaczny. Zespoły mononukleozopodobne towarzyszą zakażeniu: cytomegalowirusem, ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*-HIV), adenowirusami, *Toxoplasma gondii* [27-30]. Za różnorodność objawów klinicznych i charakterystyczne zmiany hematologiczne odpowiada ostry, uogólniony, samoograniczający się, poliklonalny odczyn limfoproliferacyjny.

Dla MZ charakterystyczne są zmiany we krwi, takie jak: wzrost liczby leukocytów powyżej $10^3/\mu\text{l}$ z towarzyszącym odsetkiem limfocytów powyżej 40%, obecność limfocytów atypowych (limfomonocytów/mononuklearów) powyżej 10%, ekspansja komórek CD8+ oraz odwrócenie proporcji CD4+ do CD8+.

Wśród dzieci starszych i młodych dorosłych odsetek dodatnich VCA EBV IgM wynosi około 100%. Dodatkowo wśród niemowląt charakterystyczny „pik” przeciwciał anti-VCA jest niższy, a produkcja przeciwciał anti-EA mniej wyraźna. Pomimo ograniczeń w wytwarzaniu przeciwciał u dzieci, obserwuje się wyraźną specyficzną odpowiedź komórkową (CTL) w przebiegu ostrego zakażenia EBV [5,9,16,26].

1.2.2 Leczenie mononukleozy zakaźnej

Z uwagi na samoograniczający się przebieg choroby zaleca się odpoczynek i leczenie objawowe. Przypadki przebiegające z masywnym obrzękiem i przerostem w obrębie układu chłonnego dróg oddechowych leczone są dodatkowo glikokortykosteroidami. W ostrej fazie zakażenia EBV niektórzy stosują leki przeciwwirusowe, jednak większość badaczy uważa, że włączenie acyklowiru nie wpływa na skrócenie pełnoobjawowej fazy zakażenia. Przeczą temu doniesienia o wpływie leczenia przeciwwirusowego na zmniejszenie obrzęku w obrębie gardła i migdałków podniebiennych [32-34,48].

Tabela 2. Jednostki chorobowe związane z zakażeniem EBV

Faza ostra zakażenia EBV	Faza przewlekła zakażenia EBV	Inne
Mononukleozą zakaźną (MZ)	Przewlekłe aktywne zakażenie EBV- <i>Chronic Active EBV (CAEBV)</i>	Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna- <i>Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)</i>
<i>X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)</i>		Rak żołądka- <i>Gastric cancer (GC)</i> , <i>NPC</i> , <i>Smooth, muscle tumor</i>
Zespół hemofagocytowy- <i>EBV associated hemophagocytic syndrome</i>		<i>B-, T-, NK-cell lymphoma</i> , <i>PEL</i> , <i>Burkitt's lymphoma</i> , <i>Hodgkin's disease</i> , <i>Pyothotax-associated lymphoma</i>
		Leukoplakia włochata- <i>oral hairy leukoplakia</i>

1.2.3. Powikłania ostrej infekcji EBV

Wśród powikłań mononukleozy zakaźnej (Tabela 3) często opisuje się wysypkę (Fot. 8 i 9). Plamisto-grudkowa, odropodobna wysypka może stanowić objaw infekcji pierwotnej, ale jest

także jednym z częstszych powikłań MZ w przebiegu zastosowanego leczenia antybiotykami z grupy penicylin (ampicyliną lub amoksycyliną). Mechanizm powstawania jatrogennej wysypki nie jest do końca wyjaśniony, najprawdopodobniej jest to reakcja typu antygen-przeciwciało, przebiegająca w drobnych naczyniach krwionośnych skóry. Według różnych publikacji, reakcja ta występuje u 70-90% pacjentów [1,5]. Jednym z najpoważniejszych powikłań mononukleozy zakaźnej jest samoistne pęknięcie śledziony (ang. *Spontaneous Splenic Rupture-SSR*) [36,37]. Występuje ono z częstością 2 przypadki na 1000 chorych na MZ. SSR może wystąpić także w przebiegu innych chorób, takich jak: malaria, gruźlica, skrobiawica, dur brzuszny, sarkoidoza, szpiczak mnogi, białaczki, chłoniaki. Pęknięcie śledziony w przebiegu mononukleozy zakaźnej zdarza się najczęściej pomiędzy 3 a 4 tygodniem choroby. Brak jest natomiast zależności między zdarzeniem a ciężkością manifestacji klinicznej czy laboratoryjnej MZ. Do pęknięcia dochodzi w sytuacji, gdy śledziona jest maksymalnie powiększona, a wytrzymałość mechaniczna torebki narządu zmniejszona. Dzieje się to w momencie nagłego zwiększenia ciśnienia w układzie żyły wrotnej i śledzionowej, wywołanym przez manewr Valsalvy lub ucisku na powiększoną śledzionę przez skurcz przepony lub powłok brzucha.

Do powikłań MZ zaliczamy także zamknięcie pasażu powietrza w drogach oddechowych. Sytuacja ta jest spowodowana przez rozrost oraz obrzęk i wysięk zapalny w obrębie układu chłonnego nosogardła [47-49]. Pacjenci wymagają natychmiastowej intubacji lub założenia tracheostomii. W niektórych przypadkach wystarczy dołączenie do leczenia glikokortykosteroidów [48].

Do powikłań neurologicznych związanych z infekcją EBV należą: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia, polieuropatia, zespół *Guillain- Barre*, porażenie nerwu VII [34,35,50-56].

Powikłania hematologiczne stanowią: niedokrwistość hemolityczna, plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation-DIC*), zespół hemofagocytowy¹ [63-65].

Innymi rzadziej opisywanymi powikłaniami MZ są: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mięśni, zapalenie węzłów chłonnych krezki [18,20,22-25,30].

¹Zespół hemofagocytowy (ang. *EBV associated hemophagocytic syndrome*)

EBV jest jednym ze zidentyfikowanych przyczyn zespołu hemofagocytowego, wywołanego ciężką infekcją wirusową, towarzyszącą innym chorobom, takim jak m.in. choroba Hodgkina. Charakteryzuje się on uogólnioną proliferacją histiocytoz i hemofagocytozą (obecność erytrocytów i innych elementów morfotycznych w cytoplazmie histiocytoz) z

towarzyszącymi objawami: gorączka, uogólniona limfadenopatia, hepatosplenomegalia, zapalenie wątroby. W zespole hemofagocytowym stwierdza się również pancytopenię (niekiedy limfopenię), koagulopatię (hipofibrynogenemia), wzrost odsetka histiocyty w szpiku, podwyższone wartości trójglicerydów i ferrytyny we krwi. W patogenezie tego schorzenia bierze się pod uwagę zaburzenia w obrębie limfocytów T spowodowane infekcją EBV – zaburzenia regulacji TNF alfa, który w połączeniu z IFN gamma i innymi cytokinami aktywuje makrofagi. Innymi wirusami mogącymi wywołać zespół hemofagocytowy są: HSV, HBV, HCV, CMV. Prognoza jest zwykle niepewna, szczególnie jeśli obecne jest inne schorzenie nowotworowe [63-65].

Tabela 3. Powikłania mononukleozy zakaźnej

1. Pęknięcie, zawał śledziony
2. Zapalenie wątroby w tym piorunujące zapalenie wątroby z martwicą hepatocytów, zespół Reya
3. Masywny obrzęk układu chłonnego górnych dróg oddechowych powodujący niedrożność układu oddechowego
4. Zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych, zapalenie mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół <i>Guillain-Barre</i>
5. Śródmiąższowe zapalenie płuc
6. Niedokrwistość hemolityczna
7. Małopłytkowość
8. Neutropenia
9. Niedokrwistość aplastyczna
10. Zapalenie stawów

1.2.4. Infekcja przewlekła

W większości przypadków pierwotna infekcja EBV przebiega w sposób bezobjawowy lub jako mononukleozą zakaźną. Łagodny przebieg infekcji u osób z prawidłową odpornością wynika z efektywnej odpowiedzi komórkowej. Nie dochodzi jednak do eradykacji wirusa, który pozostaje w formie latentnej w limfocytach B i może spowodować nawracające objawy związane z jego reaktywacją u tych osób. CAEBV (ang. *Chronic Active EBV*) jest przykładem przewlekłej lub nawracającej mononukleozopodobnej infekcji z towarzyszącym wysokim mianem przeciwciał przeciw antygenom wirusa Epsteina-Barr, sugerującym jego aktywną replikację [57-62].

Kryteria CAEBV wg Rickinsona: 1) objawy zespołu mononukleozopodobnego trwające przynajmniej 12 miesięcy, 2) charakterystyczny profil przeciwciał anty-EBV, 3) brak

udokumentowanych wcześniej zaburzeń genetycznych, zaburzeń immunologicznych i innych, mających wpływ na stan organizmu.

CAEBV jest powiązane z dużą śmiertelnością i podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób rozrostowych, w szczególności chłoniaków, zespołów mielodysplastycznych, zaburzeń limfoproliferacyjnych, zespołu hemofagocytowego, zajęcia przez chorobę układu nerwowego [1,7,8]. Przewlekła aktywna infekcja EBV charakteryzuje się nawracającą gorączką, limfadenopatią, hepatosplenomegalią, wysypką występującymi przez kilka lat [57-62]. W badaniach laboratoryjnych z odchylen stwierdza się: podwyższony poziom aminotransferaz, niedokrwistość, trombocytopenię, poliklonalną hipergammaglobulinemię. W badaniach serologicznych zwraca uwagę nieprawidłowy, ekstremalnie wysoki poziom przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu VCA i przeciw antygenowi wczesnemu EA w klasie IgG, któremu towarzyszy wysoka wiremia (oznaczana w badaniu *Real Time* PCR). Obecność wirusa wykrywa się także w limfocytach T CD4+, T CD8+ i komórkach NK. CAEBV typu komórek T wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia tętniaków w naczyniach wieńcowych (jak w chorobie Kawasaki), natomiast CAEBV typu komórek NK – z nadwrażliwością na ugryzienia owadów (HMB- *hypersensitivity to mosquito bites*) i wysokim poziomem IgE. Przeżycie pięcioletnie w tym zespole (CAEBV) wynosi 50-80 % [5,57-62].

1.3. Onkogenny potencjał wirusa

Aby uznać dany wirus za czynnik przyczynowy danego nowotworu, musi on spełniać równocześnie trzy warunki: 1) istnieje związek epidemiologiczny między występowaniem nowotworu i wirusa, 2) stwierdzona zostaje obecność antygeny lub genomu wirusa w komórkach nowotworu, 3) wirus wyizolowany z tkanki nowotworowej jest zdolny do transformacji komórek w warunkach *in vitro* [21]. Wirus Epsteina-Barr spełnia wszystkie wyżej wymienione kryteria. Związek przyczynowy zakażenia EBV z endemicznie występującymi w Afryce równikowej, Papui Nowej Gwinei i Azji nowotworami części nosowej gardła i chłoniakiem Burkitta jest znany od wielu lat [21,66,77]. Występowanie chłoniaka w tych rejonach (Tabela 4) wiąże się z obecnością kofaktorów, wywołujących supresję limfocytów T (malaria) [35]. Obecność wirusa Epsteina-Barr, wyizolowanego z tkanki nowotworowej chłoniaka endemicznego dotyczy 90-100% przypadków, a postaci sporadycznej w 20–30% [44]. Ostatnie dane wskazują na udział EBV w etiopatogenezie raka żołądka, raka piersi, raka szyjki macicy, nowotworów mięśni gładkich, chłoniaka Hodgkina

(typ mieszanokomórkowy-MC), ostrej białaczki limfoblastycznej i innych zespołów limfoproliferacyjnych, jak również raka migdałka podniebiennego oraz raka języka [66-77].

Najważniejszą rolę w procesie onkogenezy limfocytów B wydają się pełnić białka wirusowe: BHRF1, EBNA2 i LMP1. Białko BHRF1 kodowane przez gen wczesny EBV, stanowi funkcjonalny homolog proteiny komórkowej Bcl-2, blokującej apoptozę. Z kolei EBNA2 aktywuje ekspresję onkogenów *c-myc*, *c-fgr* oraz promuje transkrypcję LMP1, który w komórkach epitelialnych aktywuje ekspresję receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), czego następstwem jest zahamowanie ich końcowego różnicowania [1,7,8,21].

W przeciwieństwie do osób immunokompetentnych, które są zdolne do utrzymywania EBV w stanie przewlekłego, utajonego zakażenia, u chorych z upośledzoną odpornością komórkową częściej dochodzi do rozwoju chłoniaków z komórek B (Tabela 5).

Tabela 4. Procesy rozrostowe w obrębie komórek nabłonkowych związane z infekcją EBV

Nowotwór	% powiązania z EBV
Nie zróżnicowany rak nosogardła (<i>Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma</i>)	100% Endemicznie Południowe Chiny
<i>Lymphoepithelial carcinoma of the salivary gland</i>	100% Endemicznie: Azja, Grenlandia
<i>Sinonasal undifferentiated carcinoma</i>	65% , Azja
<i>Basaloid SCC</i>	100% (nosogardło)
<i>Oral SCC</i>	50% (język)

Tabela 5. Procesy rozrostowe w obrębie układu chłonnego związane z infekcją EBV

Chłoniak	% powiązania z EBV
Chłoniak Burkita	95-100% postać endemiczna (Afryka) 30% - postać sporadyczna
Chłoniaki u osób po przeszczepach narządowych	Ok. 100%
Chłoniaki powiązane z zakażeniem HIV/AIDS	100% chłoniaki w obrębie OUN 30% - chłoniak Burkita 100% LBCL (<i>large B-cell lymphoma</i>)
Chłoniaki wywodzące się z komórek T i NK (typu <i>nonnasal</i>)	Ok. 60%
Ziarnica złośliwa	Ok. 50% 90% - typ MC (typ o mieszanej komórkowości- <i>Mixed cellularity</i>) 20-30% - typ NS (stwardnienie guzkowe- <i>Nodular sclerosis</i>)

1.3.1. Zaburzenia limfoproliferacyjne

1.3.1.1. *Posttransplantation Lymphoproliferative Disorders* (Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna PTLD)

PTLD stanowi heterogenną grupę chorób, charakteryzujących się niekontrolowaną proliferacją układu chłonnego (najczęściej limfocytów B). Przyczyną rozplemu limfocytów jest transformacja blastyczna komórek zakażonych wirusem Epsteina-Barr [78-81]. Podłożem procesu jest zakażenie EBV (pierwotne lub reaktywacja) przy jednoczesnym upośledzeniu odpowiedzi komórkowej, spowodowanej immunosupresją. Przebieg schorzenia jest zróżnicowany: od łagodnego poliklonalnego rozrostu limfocytów B do rozwoju chłoniaków z komórek B- opornych na leczenie. Częstość PTLD w zależności od rodzaju przeszczepianego organu opisano w Tabeli 6.

Tabela 6. Częstość PTLD w zależności od rodzaju przeszczepianego organu

ALLOPRZESZCZEP	CZĘSTOŚĆ PTLD w %
szpik	1-2
serce	5-13
serce + płuca	9
wątroba	2
nerka	1-3
jelita	20

PLTD występuje zdecydowanie częściej u dzieci (ok. 50%) niż u dorosłych biorców przeszczepów. Mimo postępów w rozpoznawaniu i leczeniu PLTD, zespołom tym nadal towarzyszy wysoka śmiertelność, od 40-80% u biorców narządów mięszkowych do 90% po allotransplantacji komórek macierzystych szpiku [80]. Do czynników ryzyka PLTD należy młody wiek biorcy, pierwotny kontakt z wirusem, rodzaj transplantacji, rodzaj immunosupresji po zabiegu. Poza monitorowaniem ilości kopii DNA wirusa EBV, istotnym markerem diagnostycznym i prognostycznym PTLD jest poziom IL-10 w surowicy chorych. Klasyfikacja zaawansowania opisywanej choroby wg WHO przedstawiono w Tabeli 7.

Potwierdzeniem rozpoznania PLTD wywołanego przez EBV jest jednoczesne spełnienie 2 z 3 kryteriów: 1) zniszczenie architektoniki tkanki przez proces limfoproliferacyjny; 2) obecność mono- lub oligoklonalnej populacji komórkowej; 3) zakażenie EBV w większości ocenianych komórek [80].

Tabela 7. Klasyfikacja zaawansowania PTLD wg WHO

1) zmiany wczesne pod postacią zespołu mononukleozopodobnego lub łagodnej hiperplazji plazmacytowej
2) polimorficzny zespół PLTD jako choroba węzłowa lub pozawęzłowa
3) monomorficzny zespół PLTD
4) <i>Hodgkin-like PLTD</i>

Objawy kliniczne towarzyszące PTLD są bardzo różne, początkowo przypominają typową infekcję wirusową (gorączka, bóle mięśniowe, osłabienie), następnie – w zależności od nasilenia – zajęciu ulegają poszczególne narządy i układy (m.in. płuca, układ pokarmowy, skóra, układ nerwowy, narząd przeszczepiony). Ponadto w badaniach immunologicznych na patologicznych komórkach stwierdza się często obecność antygeny powierzchniowego CD20. Najwcześniej objawy pojawiają się po transplantacji komórek macierzystych szpiku (70-90 dni), później po przeszczepach narządów mięszowych (około 6 miesięcy od zabiegu). Zasadniczym czynnikiem ryzyka wystąpienia PLTD jest rodzaj zastosowanej immunosupresji i związana z nią głębokość niedoboru odporności. U pacjentów po allotransplantacji komórek macierzystych szpiku kostnego dodatkowo sytuację komplikują: przeszczep od niespokrewnionego dawcy, usunięcie z materiału przeszczepowego limfocytów T lub T i NK, niepełna zgodność antygenów HLA [80].

Przeżycie i rokowanie u chorych, u których doszło do PTLD, zależy od wielu czynników takich jak: wiek pacjenta, zajęcie kilku narządów jednocześnie, brak odpowiedzi na redukcję leczenia immunosupresyjnego, 2-4 podtyp choroby, wysokie wartości LDH. W leczeniu PTLD nie ustalono dotychczas jednego schematu leczenia, terapia jest uzależniona od stopnia zaawansowania i typu choroby. Zasadniczym działaniem jest modyfikacja dotychczasowego leczenia immunosupresyjnego przez redukcję dawki leków do najmniejszej, zapobiegającej odrzuceniu przeszczepu, zmiana leków, a w niektórych sytuacjach całkowite ich odstawienie. Do leczenia wprowadza się preparaty przeciwwirusowe (Acyklovir, Gancyklovir, Foscarnet), ale ich działanie udowodniono tylko w litycznej fazie zakażenia. Dlatego leki przeciwwirusowe stosuje się profilaktycznie w okresie około- i postransplantacyjnym [78-81]. W celu poprawy odpowiedzi ze strony układu immunologicznego gospodarza stosuje się preparaty interferonu i immunoglobulin. W złośliwej postaci PTLD stosuje się chemioterapię w oparciu o schemat CHOP, przy braku odpowiedzi na w/w metody leczenia. W świetle najnowszych badań najbardziej obiecujące wydaje się stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 (rituximab) [80]. Inną metodą, wykazującą wysoką skuteczność

wobec PTLD wydaje się być leczenie przy użyciu EBV – swoistych allogenicznych cytotoksycznych limfocytów T (CTLs) [80].

1.3.1.2. *X-linked Lymphoproliferative Syndrome* (Zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X- XLPS)

XLPS związany z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr jest spowodowany mutacją w genie *SH2D1A*. W czasie ostrej infekcji EBV u mężczyzn z XLPS dochodzi do nadmiernej proliferacji limfocytów T CD8+, zakażonych EBV limfocytów B i makrofagów. Objawy pod postacią piorunującego zapalenie wątroby, niewydolności wątroby, aplazji szpiku prowadzą w 90% do zgonu. W leczeniu stosuje się Rituximab i preparaty immunoglobulin [82].

1.4. Metody wykrywania wirusa

Pierwszym testem służącym do potwierdzenia zakażenia EBV był test szkiełkowy, wykrywający przeciwciała heterofilne, znany do dzisiejszego dnia jako test Paula-Bunnella-Davidsohna. Badanie to charakteryzuje się niską czułością, rzędu 63-84%. Dodatkowo 10-20% chorych w ostrej fazie infekcji może mieć wyniki fałszywie ujemne [1,5].

Do identyfikacji zakażenia wirusem Epsteina-Barr służy także szeroki panel badań serologicznych. Do przeciwciał mających znaczenie diagnostyczne zaliczamy: przeciwciała anty-VCA, anty-EA, anty-EBNA. Spośród testów serologicznych wykorzystuje się test lateksowy, w którym cząsteczki lateksu są opłaszczane przeciwciałami monoklonalnymi, poddawanych następnie detekcji. Najszerszej stosowaną metodą immunoenzymatyczną jest ELISA i EIA [5,7,8].

Metoda immunofluorescencyjna FIA (*fluoroimmunoassay*) służy do detekcji białka Z (ZEBRA) i LMP [8].

Metody biomolekularne są szczególnie przydatne w przypadku infekcji lub reaktywacji wirusów po transplantacji. Służą do diagnostyki infekcji EBV oraz monitorowania poziomu DNA/mRNA wirusa w stanach immunosupresji wśród osób należących do grup wysokiego ryzyka. Najczęściej stosowane metody to: hybrydyzacja *in situ*, PCR, *Real Time* PCR. Wykazano, że poziom EBV DNA ściśle koreluje z ryzykiem wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej. Niektórych autorzy podają, że jest to > 1000 kopii/ml (geq/mL), według innych natomiast poziom ten wynosi 1×10^5 kopii/mg DNA [8,83].

Istnieje także badanie wykazujące, że miano przeciwciał anty-EA w klasie IgG koreluje z poziomem EBV DNA i może być przydatne jako marker wystąpienia PTLD [8].

1.5. Nowe aspekty zakażenia EBV

Wirus Epsteina-Barr wywiera szeroki zakres działań immunomodulujących takich jak hamowanie apoptozy, zmiany w produkcji cytokin pozapalnych (TNF alfa, IL-1, IL-6) powodując ograniczenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Biorąc pod uwagę w/w właściwości wirusa, niektórzy badacze dopatrują się roli EBV w etiologii i modyfikacji przebiegu chorób autoimmunologicznych jak reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), toczenia układowego (SLE), zespołu Sjogrena (pSS). Wydaje się, że molekularna mimikra pomiędzy antygenami EBV, a własnymi białkami organizmu stanowi mechanizm, w jakim wirus ma wpływ na patofizjologię powyższych schorzeń [84,89].

W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na związek niektórych nowotworów z przetrwałym zakażeniem EBV. W pierwszej fazie badań klinicznych jest szczepionka przeciw mononukleozie zakaźnej (*CD8+T-Cell Peptide Epitope-Based Vaccine for Infectious Mononucleosis*) [85,86]. Odpowiednio uczulone limfocyty T CD8+ miałyby kontrolować ekspresję wirusa EBV w limfocytach B, co prowadziłoby do bezobjawowej serokonwersji [85,86]. Jest to istotne w przypadku osób seronegatywnych. Próbuje się ponadto zwrócić uwagę na zastosowanie tych limfocytów w leczeniu związanej z zakażeniem EBV potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD) [80].

Pojawiają się doniesienia o roli wirusa EBV w patogenezie stwardnienia rozsianego (SM) [87,88]. W kilku pracach podkreśla się, że reaktywacja zakażenia wirusem Epsteina-Barr koreluje z aktywnością choroby. Podkreśla się również rolę zakażenia wirusem EBV w zespole przewlekłego zmęczenia. Zgodnie z ostatnimi badaniami zauważono, że u pacjentów, którzy nie powracają do pełnego zdrowia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej i prezentują objawy przewlekłego zmęczenia, dochodzi do nieprawidłowości na poziomie mitochondrialnym (zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych, upośledzone mechanizmy apoptozy) [90,91].

II. CEL PRACY

- 2.1. Zasadniczym celem pracy jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie jaki jest aktualnie przebieg zakażenia wirusem Epsteina-Barr w populacji dziecięcej z uwzględnieniem wieku i płci chorych?
- 2.2. Czy leczenie acyklowirem dzieci chorujących na mononukleozę zakaźną wpływa w istotny sposób na złagodzenie przebiegu klinicznego choroby i szybszą normalizację parametrów laboratoryjnych?
- 2.3. Czy leczenie acyklowirem w ostrej fazie pierwotnego zakażenia EBV ma wpływ na wystąpienie w przyszłości zespołu przewlekłego zmęczenia?
- 2.4. Czy istnieją merytoryczne przesłanki do wprowadzenia okresowej kontroli specjalistycznej dzieci po przebyciu ostrej fazy mononukleozy zakaźnej?
- 2.5. Czy istnieje zależność pomiędzy przebiegiem klinicznym mononukleozy zakaźnej u dzieci a obecnością przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasie IgM i IgG?

III. PACJENCI, MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała Komisji Bioetycznej nr 03/09).

3.1. Pacjenci

Badaniem objętych zostało 182 dzieci, w tym 95 dziewcząt i 87 chłopców, w wieku od 1 do 18 roku życia (średnia $9,47 \pm 5,69$; mediana 8,5), hospitalizowanych od 01.01.2000 roku do 01.06.2011 roku w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu podejrzenia zachorowania na mononukleozę zakaźną.

Chorobę rozpoznano na podstawie objawów klinicznych, charakterystycznych zmian hematologicznych oraz swoistych odczynów serologicznych.

Pacjentów podzielono ze względu na wiek na cztery grupy: I grupa (1-5 lat), II grupa (5-10 lat), III grupa (10-15 lat), IV grupa (15-18 lat). U wszystkich dzieci przeprowadzono badania: podmiotowe (wywiad lekarski) i przedmiotowe.

W trakcie zbierania szczegółowego wywiadu brano pod uwagę:

- wiek i płeć
- kontakt z chorym na MZ w ciągu ostatnich 1-2 miesięcy
- obecność lub brak niżej wymienionych objawów:
 - gorączka
 - apatia
 - brak łaknienia
 - osłabienie
 - mowa nosowa
 - obrzęk powiek
 - obrzęk twarzy
 - zapalenie spojówek
 - zażółcenie skóry
 - ból gardła
 - ból głowy
 - ból brzucha

- bóle mięśniowo-stawowe
- trudności z przełykaniem
- duszność
- wysypka
- powiększenie węzłów chłonnych
- długość trwania objawów przed przyjęciem do Kliniki
- zastosowane leczenie ambulatoryjne, w tym stosowanie penicyliny lub jej pochodnych
- schorzenia współistniejące
- nawracające infekcje

W trakcie badania przedmiotowego szczególnej ocenie podlegały:

- stan ogólny
- skóra (kolor, występowanie lub brak zmian skórnych takich jak wybroczyny, rumień i/lub innych zmian troficznych)
- obrzęki obwodowe, w tym twarzy, powiek, nasady nosa
- jama ustna i gardło:
 - obecność lub brak wybroczyn na podniebieniu twardym
 - migdałki podniebienne- na podstawie wyglądu wydzielono trzy grupy:

1- migdałki podniebienne niepowiększone, bez nalotów

2- migdałki podniebienne powiększone, bez nalotów

3- migdałki podniebienne powiększone z nalotami

- obwodowe węzły chłonne (szyjne, podżuchwowe, potyliczne, karkowe, zauszne, nadobojczykowe, pachowe, pachwinowe)
- jama brzuszna (powiększenie narządów mięszowych: wątroby i śledziony).

Ze względu na zastosowane leczenie przeciwwirusowe chorych podzielono na 2 grupy:

- I grupa – leczeni acyklowirem, 99 dzieci (54,95%)
- II grupa – nieleczeni acyklowirem, 82 dzieci (45,05%)

3.2. Materiał i metody

U większości dzieci wykonano badania obrazowe:

- RTG klatki piersiowej w celu oceny śródpiersia i zmian zapalnych w obrębie oskrzeli i płuc;
- USG obwodowych węzłów chłonnych;
- USG jamy brzusznej:
 - ocena miąższu wątroby i śledziony;

- ocena nerek;
- obecność powiększonych węzłów chłonnych;
- obecność wolnego płynu w jamie brzusznej.

W trakcie hospitalizacji wykonano szereg badań laboratoryjnych (materiał pobierany do badań stanowiły: krew u wszystkich pacjentów, mocz u większości pacjentów, a także płyn mózgowo-rdzeniowy tylko u pacjentów z podejrzeniem zajęcia przez EBV ośrodkowego układu nerwowego).

Analizie poddano następujące parametry:

- morfologia krwi obwodowej
(przy przyjęciu do Kliniki i tuż przed zakończeniem leczenia):
 - poziom hemoglobiny;
 - płytki krwi (PLT);
 - leukocyty (WBC);
 - erytrocyty (RBC);
- rozmaz krwi obwodowej (przy przyjęciu do Kliniki);
- badania biochemiczne (przy przyjęciu do Kliniki tuż przed zakończeniem leczenia):
 - białko C-reaktywne (CRP);
 - aminotransferaza alaninowa (ALT);
 - aminotransferaza asparaginowa (AST);
 - dehydrogenaza mleczanowa (LDH);
 - mocznik (UREA)¹;
 - kreatynina (CREA)¹.

Zakażenie EBV potwierdzono obecnością mononukleozowych swoistych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu (anty-VCA EBV) w klasie IgM i IgG.

U pacjentów, którzy spełniali kliniczne i laboratoryjne kryteria zapalenia wątroby, wykluczono zakażenie (CMV, HBV, HCV, toksoplazmozę) na podstawie badań serologicznych.

Badania wykonano przy użyciu standardowych analizatorów laboratoryjnych Centralnego Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i w Pracowni Wirusologii Laboratorium Mikrobiologii i Parazytologii Wojewódzkiej Stacji Sanitarno Epidemiologicznej w Poznaniu.

¹ oznaczono przy przyjęciu do Kliniki

Morfologię krwi obwodowej wykonano metodą konduktometrii stałoprądowej, a aktywność ALT, AST, UREA, CREA, LDH w surowicy metodą enzymatyczną, kinetyczną. Przeciwciała przeciw antygenowi kapsydowemu (anty-VCA EBV) wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu standardowych zestawów (za wynik dodatni przyjęto wartość VCA EBV IgM i VCA EBV IgG ≥ 20 AU/ml). Wartości referencyjne powyższych parametrów zamieszczono w Tabeli 8.

W celu przedstawienia pełnego obrazu ewolucji klinicznej mononukleozy zakaźnej analiza została uzupełniona o ankietę dotyczącą jakości życia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej, skierowaną do wybranych 45 pacjentów z grupy 182 dzieci biorących udział w badaniu. Ankieta została opracowana w lutym 2011, w oparciu o dostępne piśmiennictwo.

Otrzymano zwrotnie 21 ankiet.

Grupę 21 pacjentów podzielono w oparciu o zastosowane podczas hospitalizacji leczenie, przeciwwirusowe, lub jego brak, na dwie podgrupy:

- I- leczeni acyklowirem (15 dzieci, 71,4%)
- II- nieleczeni acyklowirem (6 dzieci, 28,6%).

Wyniki poddano analizie statystycznej. Wzór ankiety zamieszczono poniżej.

Tabela 8. Wartości referencyjne wykonanych badań laboratoryjnych z uwzględnieniem wieku

Parametr	Wiek pacjentów						
Leukocyty (WBC) x 10 ³ /μl	<12 m.ż.		2-6 r.ż.		7-12 r.ż.		>12 r.ż.
	4,0-20,0		4,5-13,0		4,0-12,0		4,0-10,0
Erytrocyty (RBC) x 10 ⁶ /μl	9m.ż.-2r.ż		2-6 r.ż.		7-12 r.ż.		>12 r.ż.
	4,2-5,5		4,3-5,5		4,5-5,5		4,0-5,0 K
							4,5-5,5 M
Hemoglobina (HGB) g/dl	9m.ż.-2r.ż		2-6 r.ż.		7-12 r.ż.		>12 r.ż.
	11,0-14,0		10,9-14,2		12-15,5		12-16,0 K
							14-18,0 M
Płytki krwi (PLT) x 10 ³ /μl	150-400						
Białko C-reaktywne (CRP) mg/dl	< 0,5						
Rozmaz krwi obwodowej (%):	<12 m.ż.			12 m.ż.- 18 r.ż.			
Neutrocyty	17-60			25-60			
Eozynocyty	1-5			1-5			
Bazocyty	0-1			0-1			
Monocyty	1-11			1-6			
Limfocyty	20-70			25-50			
Aminotransferaza asparaginowa (AST) U/l	7-12 m.ż.	1-3 r.ż.	4-6 r.ż.	7-12 r.ż.	13-17 r.ż.	>17 r.ż.	
	<82	<48	36	<47	<25K	<30K	
					<29M	<37M	
Aminotransferaza alaninowa (ALT) U/l	7-12 m.ż.	1-3 r.ż.	4-6 r.ż.	7-12 r.ż.	13-17 r.ż.	>17 r.ż.	
	<57	<39	<29	<39	<23K	<33K	
					<26M	<40M	
Kreatynina (CREA) mg/dl	1-12 m.ż.		12m.ż.-10r.ż.		11r.ż.-18r.ż.		
	0,2-0,4		0,2-0,7		0,5-1,0		
Mocznik (UREA) mg/dl	>12 m.ż.		1-18 r.ż.				
	6-18		15-33				

Wzór ankiety :

ANKIETA DOTYCZĄCA OBJAWÓW KLINICZNYCH PO PRZECHOROWANIU
MONONUKLEOZY ZAKAŻNEJ PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE
CHORÓB ZAKAŻNYCH I NEUROLOGII DZIECIĘCEJ W LATACH 2000-2011

CZEŚĆ OGÓLNA

W polach wykropkowanych należy wpisać wymagane informacje

1. IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA

.....

2. DATA URODZENIA PACJENTA NUMER PESEL

.....

3. DATA HOSPITALIZACJI W KLINICE (ROK)

.....

4. ZGODA PACJENTA NA UZUPEŁNIENIE ANKIETY (W PRZYPADKU
PACJENTÓW PONIŻEJ 18 ROKU ŻYCIA DODATKOWO ZGODA RODZICA
LUB OPIEKUNA PRAWNEGO)

DATA

PODPIS PACJENTA

.....

DATA

PODPIS RODZICA LUB OPIEKUNA PRAWNEGO

.....

CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

W polach wykropkowanych należy wpisać wymagane informacje, gdy odpowiedź na pytanie jest pozytywna należy zakreślić TAK, gdy negatywna należy zakreślić NIE

1. CZY AKTUALNIE PRZEBYWA PAN/PANI POD OPIEKĄ PORADNI SPECJALISTYCZNEJ

(np. PORADNIA CHOROÓB ZAKAŻNYCH; PORADNIA ONKOLOGICZNA; PORADNIA HEMATOLOGICZNA; PORADNIA HEPATOLOGICZNA; PORADNIA GASTROENTEROLOGICZNA, PORADNIA ALERGOLOGICZNA, PORADNIA PULMONOLOGICZNA, PORADNIA KARDIOLOGICZNA, PORADNIA NEUROLOGICZNA)

TAK (PROSZĘ PODAĆ NAZWĘ PORADNI)

.....

NIE

2. CZY PO PRZEBYCIU ZACHOROWANIA NA MONONUKLEOZĘ ZAKAŻNĄ WYMAGAŁ PAN/PANI OPIEKI PORADNI SPECJALISTYCZNEJ

(np. PORADNIA CHOROÓB ZAKAŻNYCH; PORADNIA ONKOLOGICZNA; PORADNIA HEMATOLOGICZNA; PORADNIA HEPATOLOGICZNA; PORADNIA GASTROENTEROLOGICZNA, PORADNIA ALERGOLOGICZNA, PORADNIA PULMONOLOGICZNA, PORADNIA KARDIOLOGICZNA, PORADNIA NEUROLOGICZNA)

TAK (PROSZĘ PODAĆ NAZWĘ PORADNI I OKRES W KTÓRYM WYMAGAŁ PAN/PANI OPIEKI PORADNI SPECJALISTYCZNEJ)

.....

NIE

3. CZY OD CZASU HOSPITALIZACJI W KLINICE CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NEUROLOGII DZIECIĘCEJ PRZEBYWAŁ PAN/PANI W SZPITALU

TAK (PROSZĘ PODAĆ KIEDY I Z JAKIEGO POWODU)

.....

NIE

4. CZY POBIERA PAN/PANI LEKI, PREPARATY WITAMINOWE, SUPLEMENTY DIETY

TAK (PROSZĘ PODAĆ NAZWĘ PREPARATU I CZAS STOSOWANIA)

.....

NIE

CZEŚĆ DOTYCZĄCA OBJAWÓW KLINICZNYCH

CZY PO WYPISANIU Z KLINIKI CHORÓB ZAKAŹNYCH I NEUROLOGII DZIECIĘCEJ ODCZUWAŁ/ NADAL ODCZUWA PAN/PANI KTÓRYŚ Z PONIŻSZYCH DOLEGLIWOŚCI?

1. BÓL GŁOWY

TAK (jak długo?)

NIE

2. PRZEWLEKŁY BÓL GARDŁA

TAK (jak długo?)

NIE

3. ZMĘCZENIE

TAK (jak długo?)

NIE

4. TRUDNOŚCI Z KONCENTRACJĄ

TAK (jak długo)

NIE

5. ROZDRAŻNIENIE

TAK (jak długo?)

NIE

6. PRZEWLEKŁY BÓL BRZUCHA

TAK (jak długo?)

NIE

7. GORĄCZKA/ STAN PODGORĄCZKOWY

TAK (jak długo?)

NIE

8. POWIĘKSZENIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

TAK (których węzłów/ jak długo?)

NIE

9. BÓLE MIĘŚNI/STAWÓW

TAK (jak długo?)

NIE

10. NAWRACAJĄCE INFEKCJE DRÓG ODDECHOWYCH

TAK (jak długo?)

NIE

JEŚLI OD CZASU HOSPITALIZACJI W NASZEJ KLINICE WYMAGAŁ PAN/PANI WYKONANIA BADAŃ DODATKOWYCH (MORFOLOGIA KRWI OBWODOWEJ, USG JAMY BRZUSZNEJ, USG WĘZŁÓW CHŁONNYCH, RTG KLATKI PIERSIOWEJ) PROSZĘ O PRZEPISANIE WYNIKÓW BADAŃ I ICH DATE

MORFOLOGIA (data)

WBC

RBC

HGB

HCT

MCV

MCH

MCHC

PLT

USG JAMY BRZUSZNEJ (data)

USG WĘZŁÓW CHŁONNYCH (data)

RTG KLATKI PIERSIOWEJ (data)

3.3. Analiza statystyczna

W analizie statystycznej, w celu znalezienia różnic w badanych grupach, bądź określenia siły zależności pomiędzy badanymi cechami, wykorzystano test Manna-Whitney'a (brak rozkładu normalnego analizowanych danych). Do porównania dwóch grup powiązanych wykorzystano test kolejności par Wilcoxon. W celu badania zależności pomiędzy cechami określonymi w skali nominalnej zastosowano test niezależności chi-kwadrat. Ponadto użyto test Fishera-Freemana-Haltona. Dla jednoczesnego porównywania średnich w kilku grupach wykorzystano analizę wariancji (ANOVA).

Za istotne statystycznie uznano wyniki o poziomie istotności $\alpha \leq 0,05$.

Ocenę statystyczną wykonano w Zakładzie Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w programie Statistica 8.0™ firmy StatSoft®.

IV. WYNIKI

4.1 Wyniki badań laboratoryjnych w poszczególnych grupach wiekowych

Liczebność pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiała się następująco:

I grupa (1-5 lat)- 66 dzieci = 36%

II grupa (5-10 lat) -31 dzieci = 17%

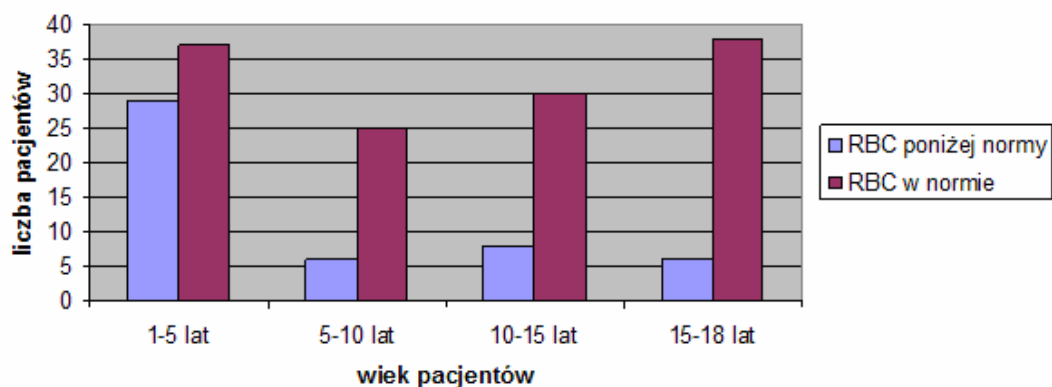
III grupa (10-15 lat)- 40 dzieci = 22%

IV grupa (15-18 lat)- 45 dzieci = 25%

4.1.1. Morfologia krwi obwodowej

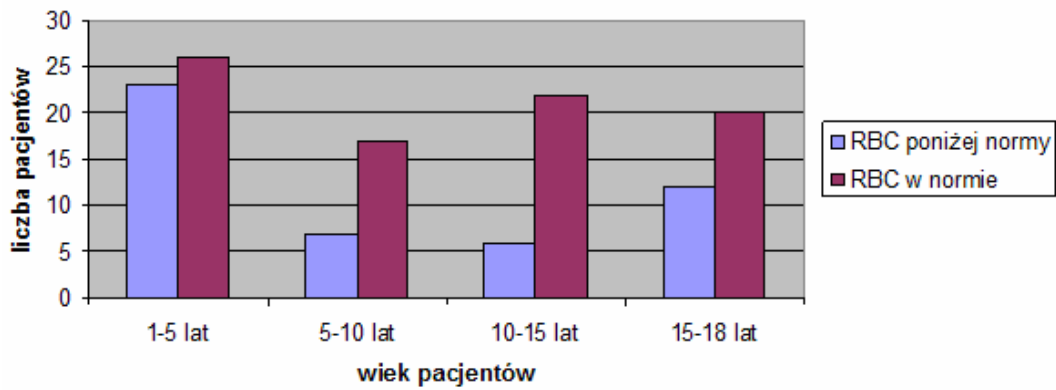
4.1.1.1 Erytrocyty (początek hospitalizacji n=179, koniec hospitalizacji n=133)

Liczbę erytrocytów na początku i na końcu hospitalizacji w czterech grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 3 i 4. Na podstawie analizy danych wykazano, że istnieje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a liczbą erytrocytów na początku hospitalizacji ($p=0,00177$). Liczba erytrocytów we krwi na początku infekcji statystycznie istotnie częściej była obniżona w grupie I niż w pozostałych grupach.



Ryc. 3. Liczba erytrocytów (RBC) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

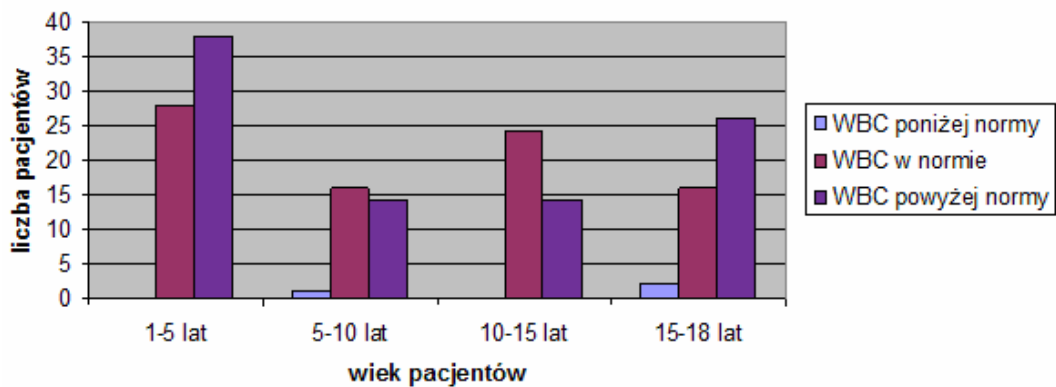
Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy wiekiem pacjentów a liczbą erytrocytów na końcu hospitalizacji ($p>0,05$).



Ryc. 4. Liczba erytrocytów (RBC) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

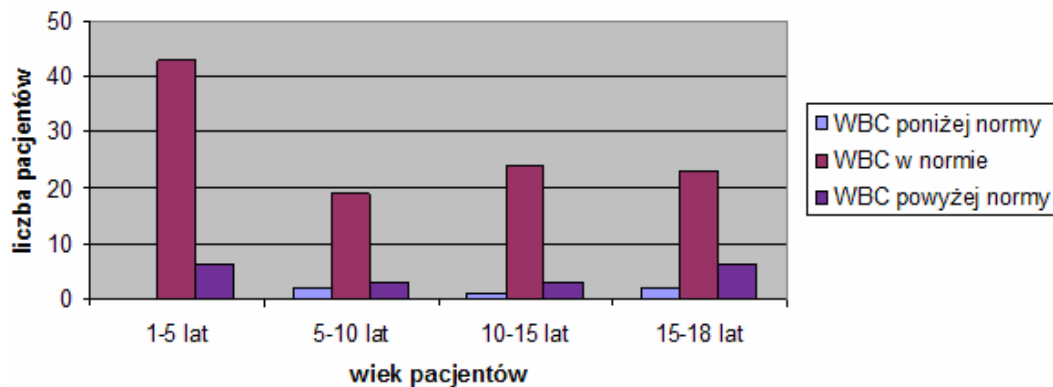
4.1.1.2 Leukocyty (n=179-początek hospitalizacji, n=132-koniec hospitalizacji)

Liczbę leukocytów we krwi na początku i na końcu hospitalizacji w czterech grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 5 i 6.



Ryc.5. Liczba leukocytów (WBC) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

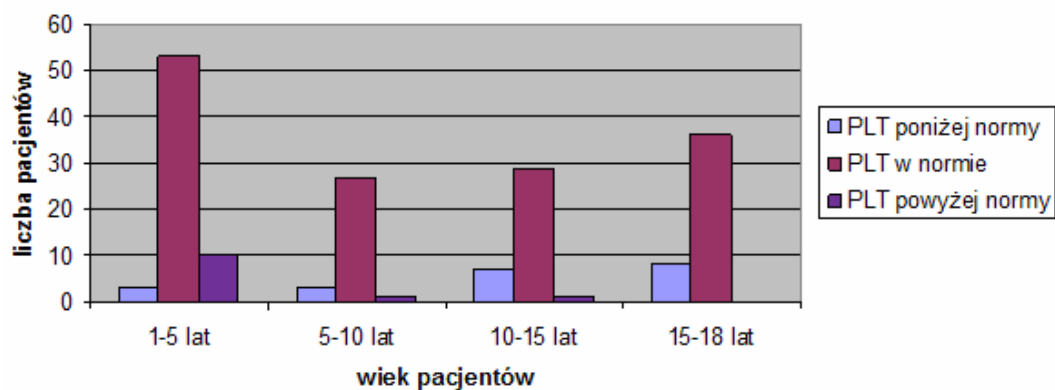
Nie wykazano zależności pomiędzy wiekiem a liczbą leukocytów na początku i końcu hospitalizacji ($p > 0,05$).



Ryc. 6. Liczba leukocytów (WBC) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

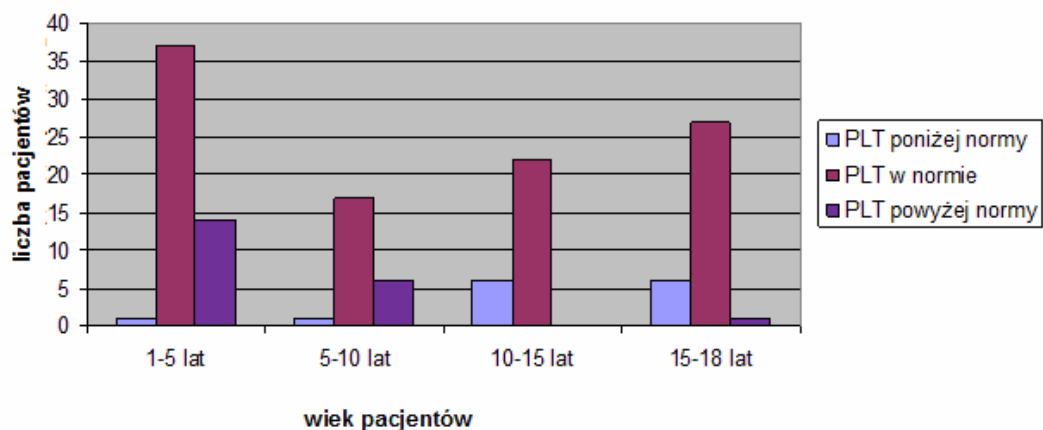
4.1.1.3 Płytki krwi (n=178-początek hospitalizacji, n=138-koniec hospitalizacji)

Liczbę płytek krwi na początku i na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 7 i 8.



Ryc. 7. Liczba płytek krwi (PLT) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Wykazano, że istnieje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a liczbą płytek krwi na początku hospitalizacji ($p=0,0068$, test FFH). Małopłytkowość stwierdzono statystycznie istotnie częściej w starszych grupach wiekowych, w najmłodszej grupie natomiast istotnie częściej występowała nadpłytkowość.

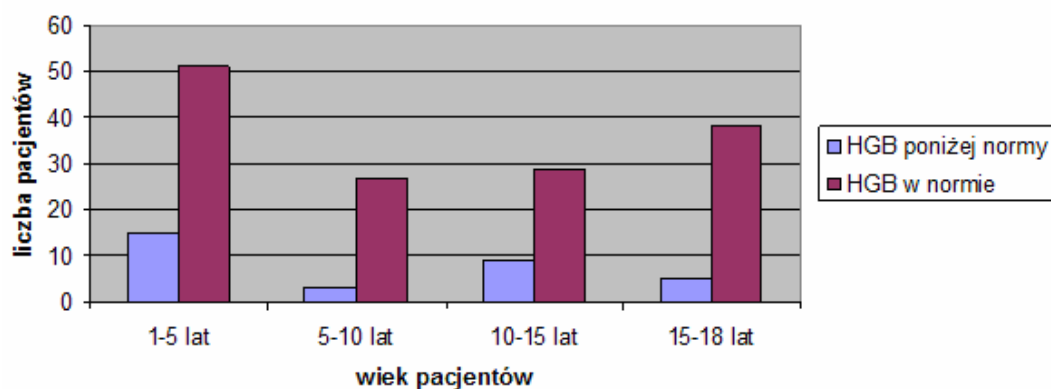


Ryc. 8. Liczba płytek krwi (PLT) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Wykazano zależność pomiędzy wiekiem badanej grupy dzieci a liczbą płytek krwi na zakończenie hospitalizacji ($p=0,0001$, test FFH). W grupach III i IV istotnie częściej występowała małopłytkowość a w grupach I i II nadpłytkowość.

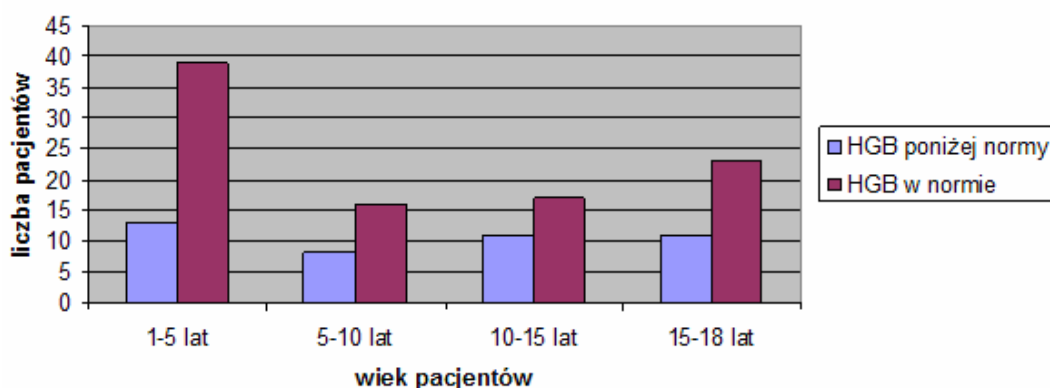
4.1.1.4 Hemoglobina (n=177-początek hospitalizacji, n=138-koniec hospitalizacji)

Wartość hemoglobiny na początku i na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 9 i 10.



Ryc. 9. Wartość hemoglobiny (HGB) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Nie wykazano zależności pomiędzy wiekiem a wartością hemoglobiny na początku i końcu hospitalizacji ($p>0,05$).



Ryc. 10. Wartość hemoglobiny (HGB) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

4.1.2 Badania biochemiczne

4.1.2.1 Białko C-reaktywne (n=155- początek hospitalizacji, n=95-koniec hospitalizacji)

Nie wykazano zależności pomiędzy wartością CRP a wiekiem pacjentów w badanej grupie, zarówno na początku, jak i na końcu hospitalizacji ($p > 0,05$).

I grupa: dla 11 pacjentów (18,64%) wartość CRP na początku hospitalizacji była w normie, a dla 48 pacjentów (81,36%) była powyżej normy. Na zakończenie hospitalizacji dla 16 pacjentów (37,21%) wartość CRP była powyżej normy, a dla 27 pacjentów (62,79%) uległa normalizacji.

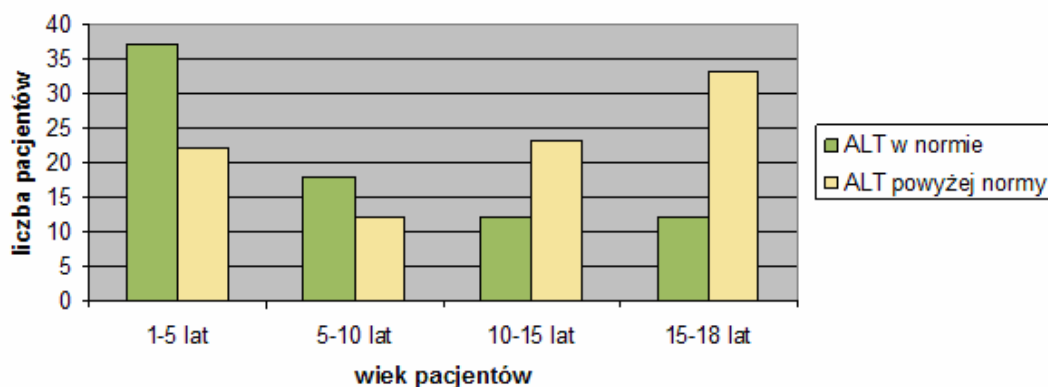
II grupa: dla 10 pacjentów (38,46%) wartość CRP na początku hospitalizacji była w normie, a dla 16 pacjentów (61,54%) była powyżej normy. Na zakończenie hospitalizacji dla 6 pacjentów (33,33%) wartość CRP była powyżej normy, a dla 12 pacjentów (66,67%) uległa normalizacji.

III grupa: dla 13 pacjentów (40,63%) wartość CRP na początku hospitalizacji była w normie, a dla 19 pacjentów (59,38%) była powyżej normy. Na zakończenie hospitalizacji dla 5 pacjentów (45,45%) wartość CRP była powyżej normy, a dla 6 pacjentów (54,55%) uległa normalizacji.

IV grupa: dla 15 pacjentów (39,47%) wartość CRP na początku hospitalizacji była w normie, a dla 23 pacjentów (60,53%) była powyżej normy. Na zakończenie hospitalizacji dla 15 pacjentów (65,22%) wartość CRP była powyżej normy, a dla 8 pacjentów (34,78%) uległa normalizacji.

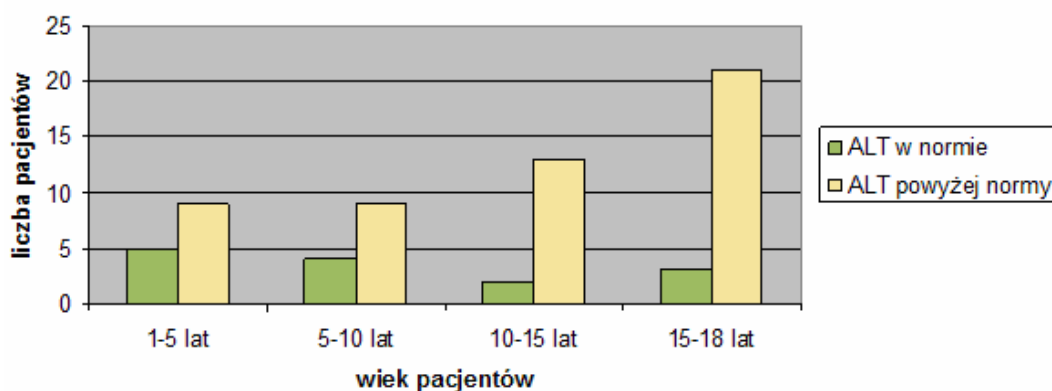
4.1.2.2 Aktywność aminotransferazy alaninowej-ALT (n=169-początek hospitalizacji, n=66-koniec hospitalizacji)

Aktywność ALT na początku i na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 11 i 12.



Ryc. 11. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Wykazano, że istnieje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a aktywnością ALT na początku hospitalizacji ($p=0,00052$). W starszych grupach wiekowych: grupa IV (33 dzieci; 73,33%) i grupa III (23 dzieci; 65,71%) aktywność ALT była statystycznie istotnie częściej powyżej normy, a w grupach I (37 dzieci; 62,71%) i grupie II (18 dzieci; 60%) w normie.

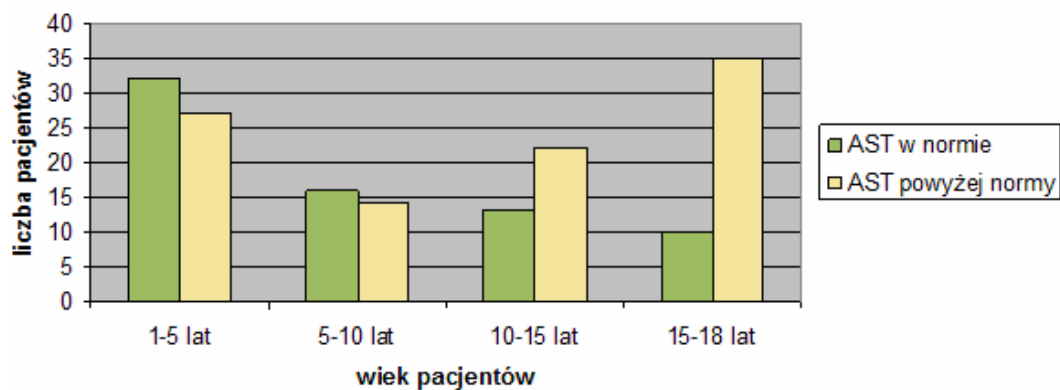


Ryc. 12. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy wiekiem pacjentów a aktywnością ALT na zakończenie hospitalizacji ($p=0,24887$). Zwraca uwagę fakt, że w momencie zakończenia leczenia szpitalnego we wszystkich grupach wiekowych badanej populacji aktywność ALT u większości dzieci nie uległa normalizacji (54 dzieci; 78,79%) .

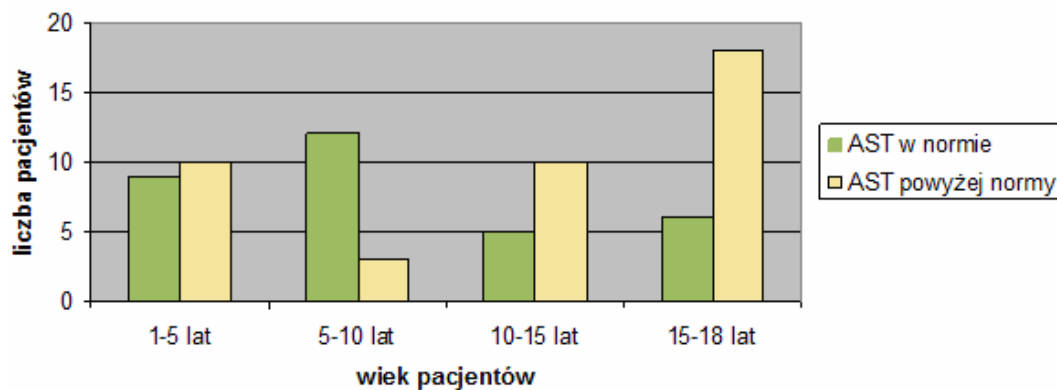
4.1.2.3 Aktywność aminotransferazy asparaginowej- AST (n=169-początek hospitalizacji, n=73-koniec hospitalizacji)

Aktywność AST na początku i na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Ryc. 13 i 14.



Ryc. 13. Aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Wykazano, że istnieje zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a aktywnością AST na początku hospitalizacji ($p=0,00516$). W starszych grupach wiekowych, odpowiednio w grupie IV (35 dzieci; 77,78%) i grupie III (22 dzieci; 62,86%) aktywność AST była istotnie częściej powyżej normy, a w grupie I (32 dzieci; 54,24%) i II (16 dzieci; 63,33%) w normie.



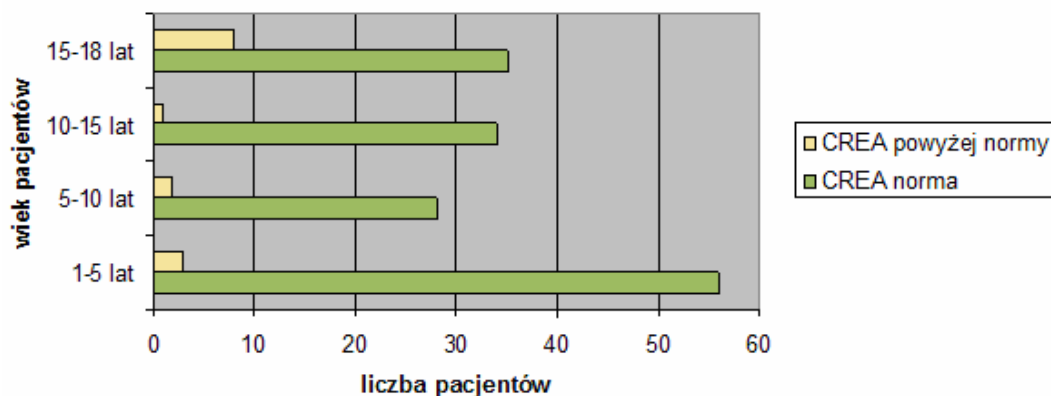
Ryc. 14. Aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

Wykazano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a aktywnością AST zakończenie hospitalizacji ($p=0,00675$). Aktywność AST w większości grup wiekowych badanej populacji nie znormalizowała się, a w dwóch najstarszych grupach (IV i III) aktywność tego enzymu wątrobowego powyżej normy stwierdzono odpowiednio u 75,00% i 66,67% pacjentów.

4.1.2.4 Mocznik-UREA ($n=162$) i kreatynina-CREA ($n=167$)

Oznaczenie mocznika i kreatyniny we krwi, jako wykładników nefropatii w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr wykonano u większości badanych dzieci w momencie przyjęcia do szpitala. U kilkorga chorych parametry te wymagały ponownych oznaczeń, a funkcja nerek intensywnego monitorowania również w oparciu o inne, bardziej szczegółowe badania. Nie wykazano zależności pomiędzy wiekiem pacjentów a ilością mocznika we krwi na początku hospitalizacji ($p=0,30650$). Dla 151 chorych : grupa I (52 dzieci; 34,44%), grupa II (25 dzieci; 6,56%), grupa III (33 dzieci; 21,85%), grupa IV (41 dzieci; 27,15%) wartości mocznika były w normie, a dla 11 dzieci: grupa I (4 dzieci; 36,36%), grupa II (4 dzieci; 36,36%), grupa III (2 dzieci; 18,18%), grupa IV (1 dziecko; 9,09%) powyżej normy.

Wykazano zależność pomiędzy wiekiem chorych a ilością CREA we krwi przy przyjęciu do szpitala ($p=0,04222$). U większości badanych dzieci z poszczególnych grup wiekowych wartości CREA na początku hospitalizacji były w normie (Ryc.15). Podwyższoną ilość CREA we krwi statystycznie istotnie częściej stwierdzono w najstarszej grupie wiekowej (8 dzieci; 18,60%).



Ryc. 15. Ilość kreatyniny (CREA) we krwi przy przyjęciu do szpitala w zależności od wieku dzieci objętych badaniem

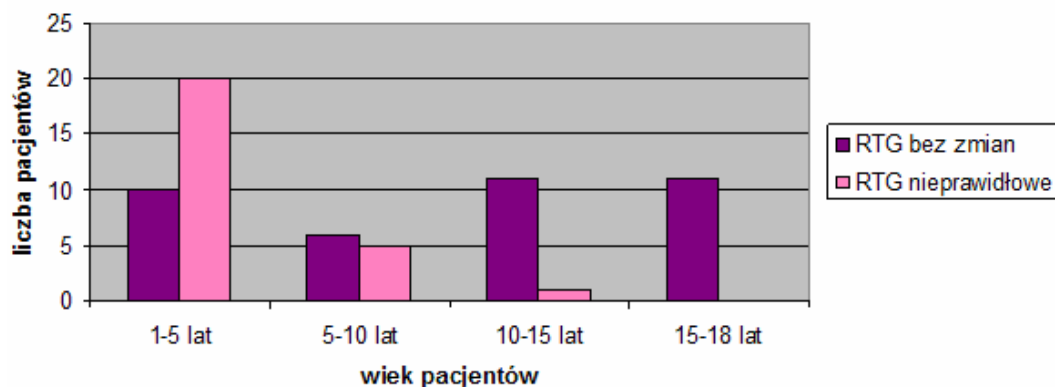
4.2 Wyniki badań obrazowych w poszczególnych grupach wiekowych

4.2.1. RTG klatki piersiowej (n=64) Ryc.16.

Wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej w badanej populacji dzieci zlecano w dwóch sytuacjach:

1. występowanie zmian osłuchowych nad polami płucnymi w badaniu przedmiotowym
2. wykluczenie procesu rozrostowego (ocena wielkości śródpiersia) przed włączeniem glikokortykosteroidów.

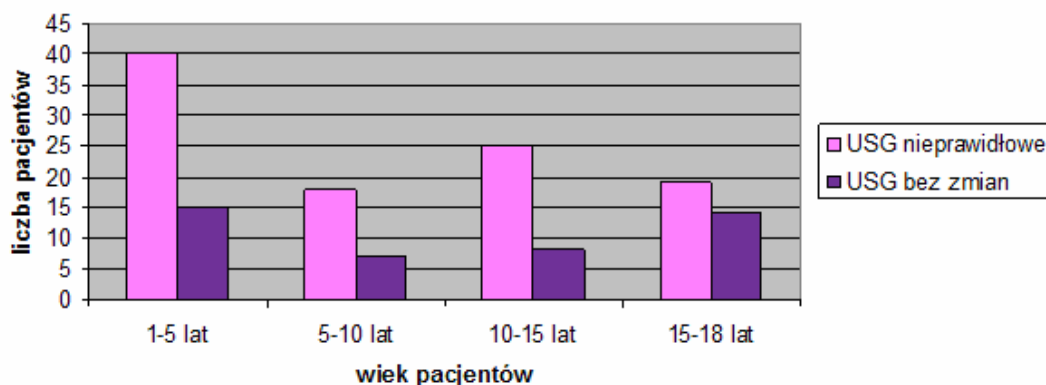
Wykazano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a występowaniem zmian w RTG klatki piersiowej (test FFH, $p=0,00009$). Zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej statystycznie istotnie częściej występowały w najmłodszej grupie wiekowej (20 dzieci; 76,92%).



Ryc. 16. Wynik RTG klatki piersiowej w poszczególnych grupach wiekowych

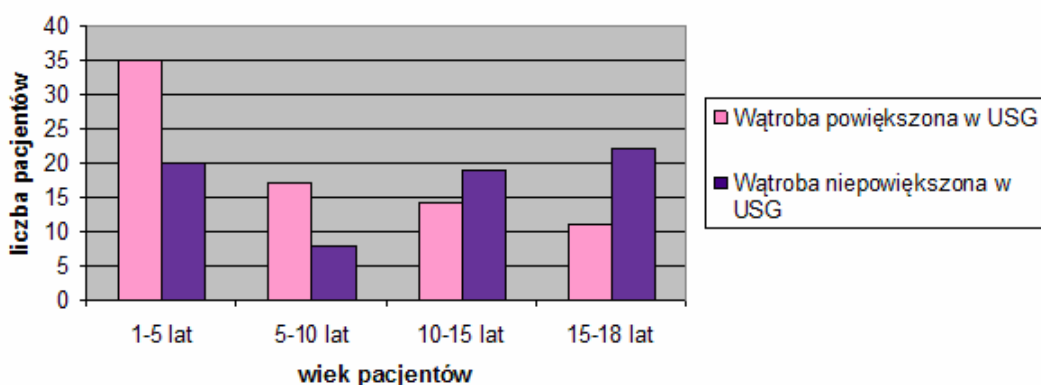
4.2.2 USG jamy brzusznej (n=146)

Uzyskane wyniki przeprowadzonych przy przyjęciu do szpitala badań ultrasonograficznych jamy brzusznej przedstawiono poniżej na Ryc. 17 i 18.



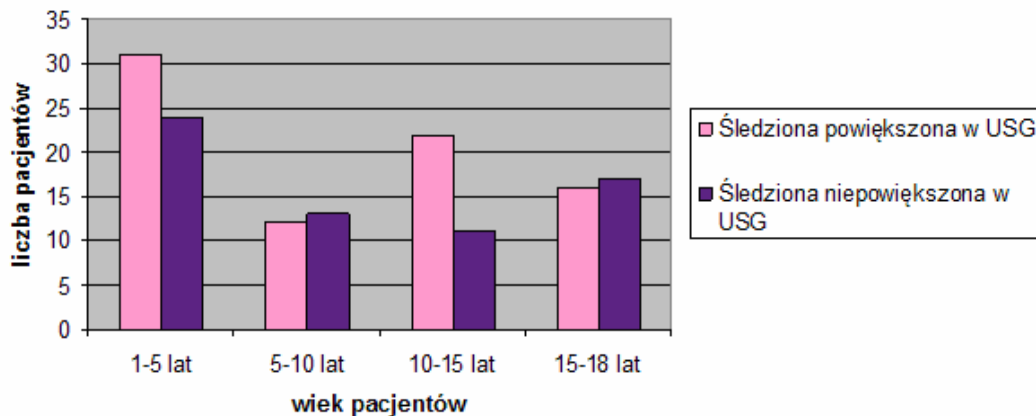
Ryc. 17. Wynik badania USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych

Wykazano zależność pomiędzy wiekiem a powiększeniem wątroby w USG ($p=0,00997$). Hepatomegalię w badaniu ultrasonograficznym opisano u 77 chorych (52,74%). Statystycznie istotnie częściej była stwierdzana wśród najmłodszych: grupa I (35 dzieci; 63,64%), grupa II (17 dzieci; 68%).



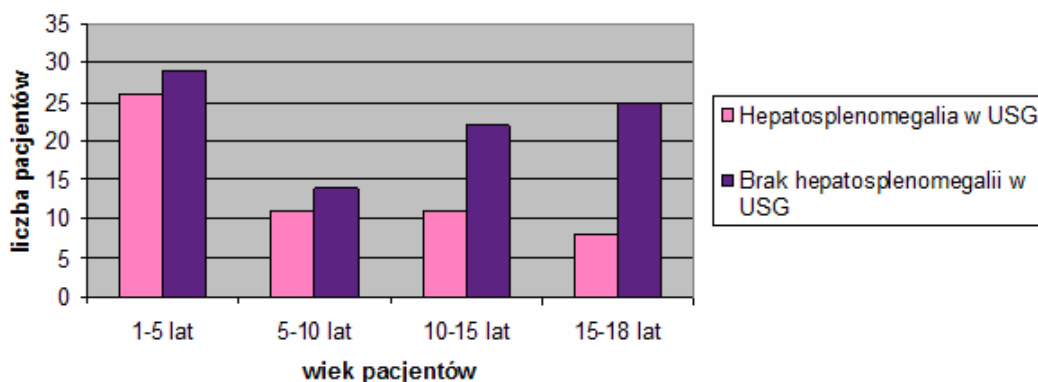
Ryc. 18. Hepatomegalia w USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych

Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy wiekiem badanej populacji dzieci a splenomegalią i hepatosplenomegalią w USG ($p>0,05$). Mimo braku zależności należy zwrócić jednak uwagę, że powiększenie śledziony w badaniu USG stwierdzane było u 81 dzieci, najczęściej w I i III grupie wiekowej (Ryc.19)



Ryc. 19. Splenomegalia w USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych

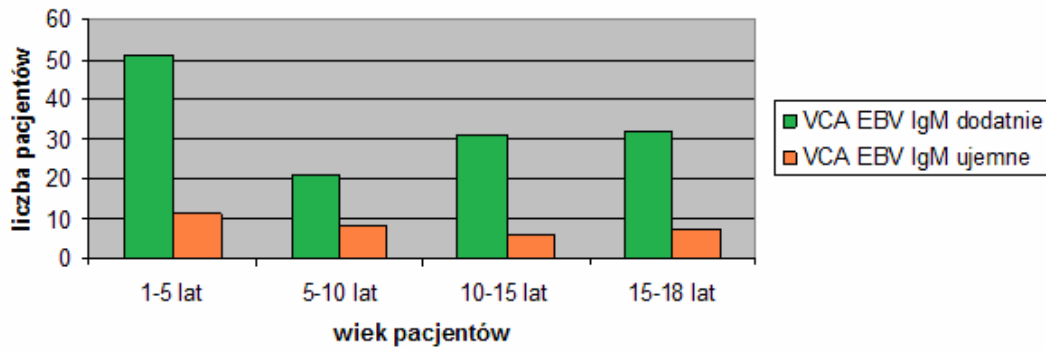
Hepatosplenomegalię opisano w USG u 56 pacjentów w tym odpowiednio: w grupie I u 26 dzieci (47,27%), grupie II u 11 dzieci (44,00%), grupie III u 11 dzieci (33,33%) i grupie IV u 8 dzieci (24,24%).



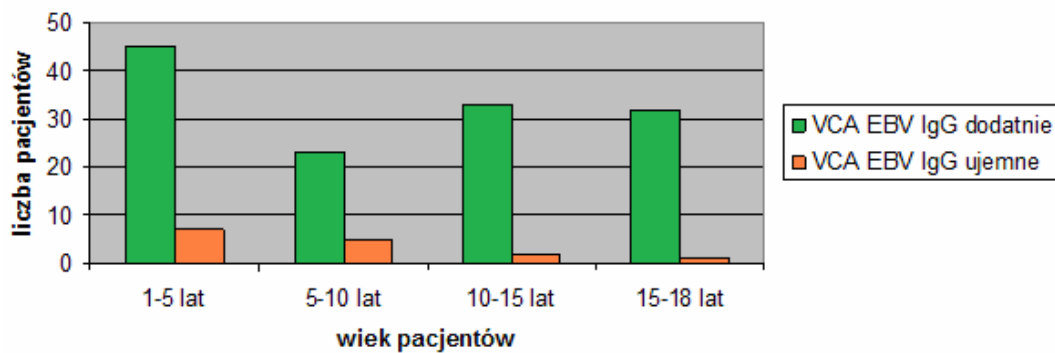
Ryc. 20. Hepatosplenomegalia w USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych

4.3 Rozkład przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasach IgM i IgG w poszczególnych grupach wiekowych

Rozkład przeciwciał anti- VCA-EBV w klasach IgM i IgG przedstawiono na Ryc. 21 i 22. Za dodatni wynik przyjęto wartość ≥ 20 AU/ml dla obu klas. Wśród badanej populacji dzieci przy przyjęciu do szpitala dodatni wynik przeciwciał w klasie IgM stwierdzono u 135 chorych (n=167), a dodatni wynik w klasie IgG u 133.



Ryc. 21. Obecność przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu w klasie IgM przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

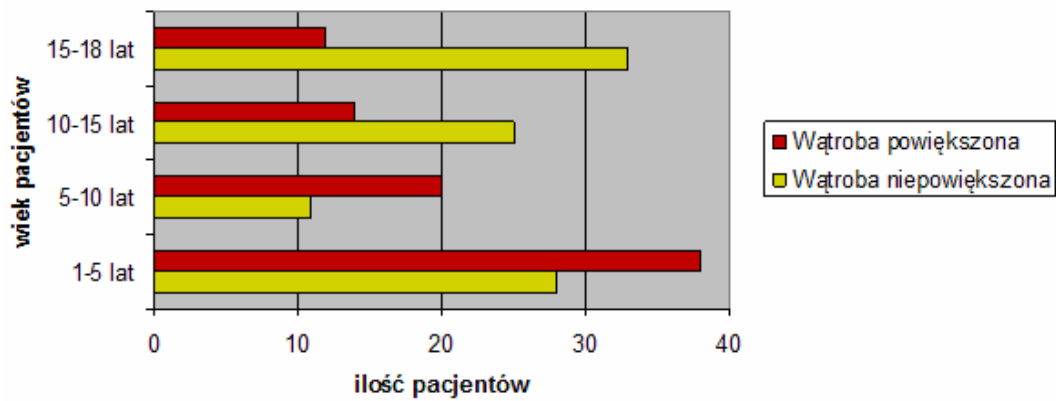


Ryc. 22. Obecność przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu w klasie IgG przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

4.4 Odchylenia w badaniu przedmiotowym w poszczególnych grupach wiekowych

4.4.1 Powiększenie wątroby (Ryc. 23)

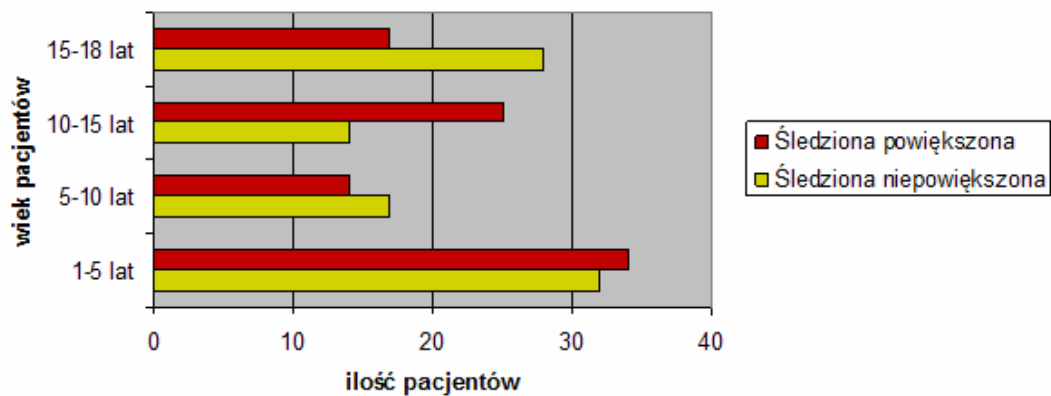
Powiększenie wątroby w badaniu przedmiotowym stwierdzono u 84 pacjentów ($p=0,00104$) i najczęściej było opisywane w najmłodszej grupie wiekowej: 38 dzieci (57,58%).



Ryc. 23. Powiększenie wątroby w badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

4.4.2 Powiększenie śledziony (Ryc. 24)

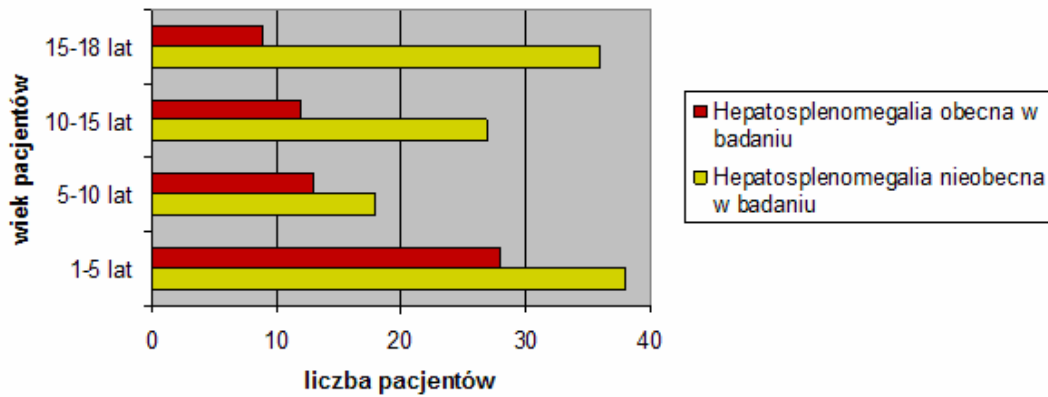
Splenomegalia w badaniu przedmiotowym była obecna 90 pacjentów ($p=0,10514$).



Ryc. 24. Powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

4.4.3 Hepatosplenomegalia (Ryc. 25)

Powiększenie zarówno wątroby jak i śledziony stwierdzono u 62 pacjentów ($p=0,07068$).



Ryc. 25. Hepatosplenomegalia w badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

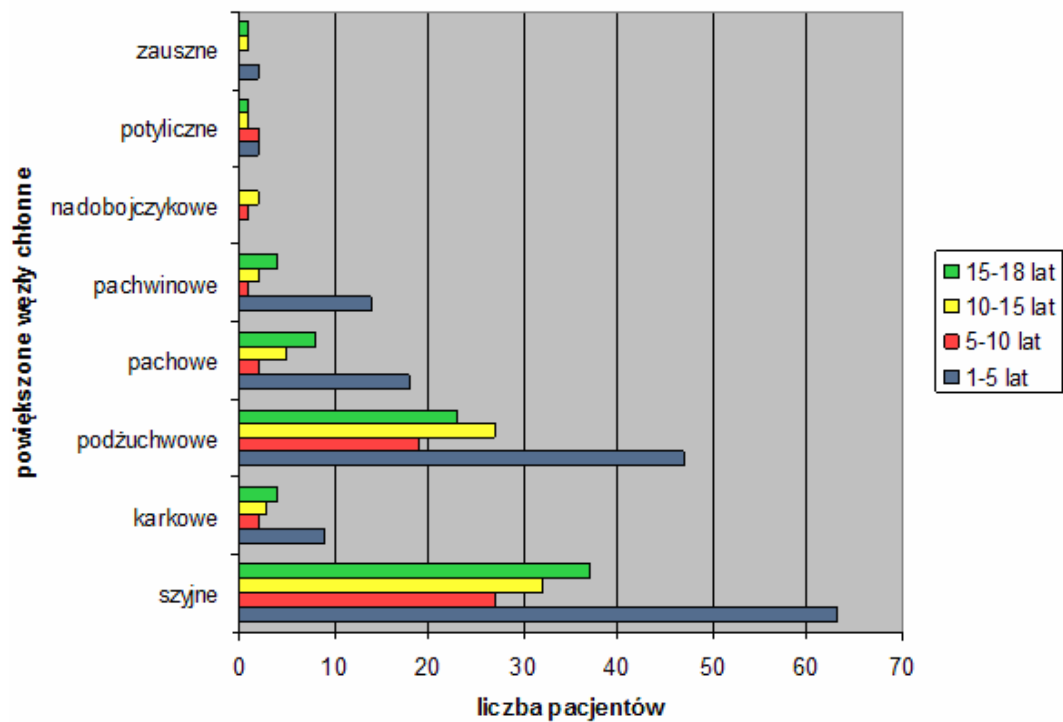
4.4.4. Powiększenie węzłów chłonnych (Ryc. 26)

Ocenie podlegało osiem grup węzłów chłonnych dostępnych w badaniu palpacyjnym.

Bolesność węzłów chłonnych podczas badania stwierdzono u 23 chorych ($p=0,99763$).

Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych było obecne u 159 dzieci, karkowych u 18 dzieci, potylicznych u 6 dzieci, podżuchwowych u 116 dzieci, zausznych u 4 dzieci, nadobojczykowych u 3 dzieci, pachowych u 33 dzieci, pachwinowych u 21 dzieci.

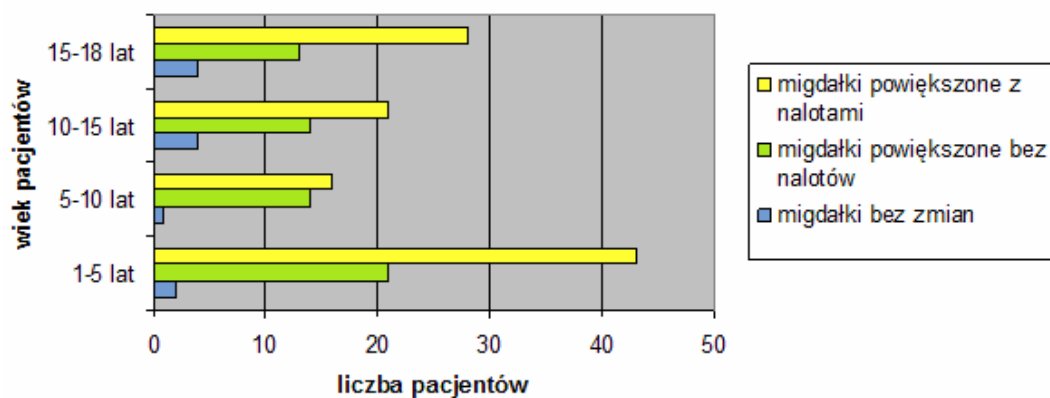
Stwierdzono zależność pomiędzy wiekiem a powiększeniem węzłów pachwinowych ($p=0,01874$), które istotnie częściej były stwierdzane w badaniu przedmiotowym w najmłodszej grupie wiekowej (14 pacjentów; 66,67%).



Ryc. 26. Limfadenopatia obwodowa przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

4.4.5. Ocena migdałków podniebiennych

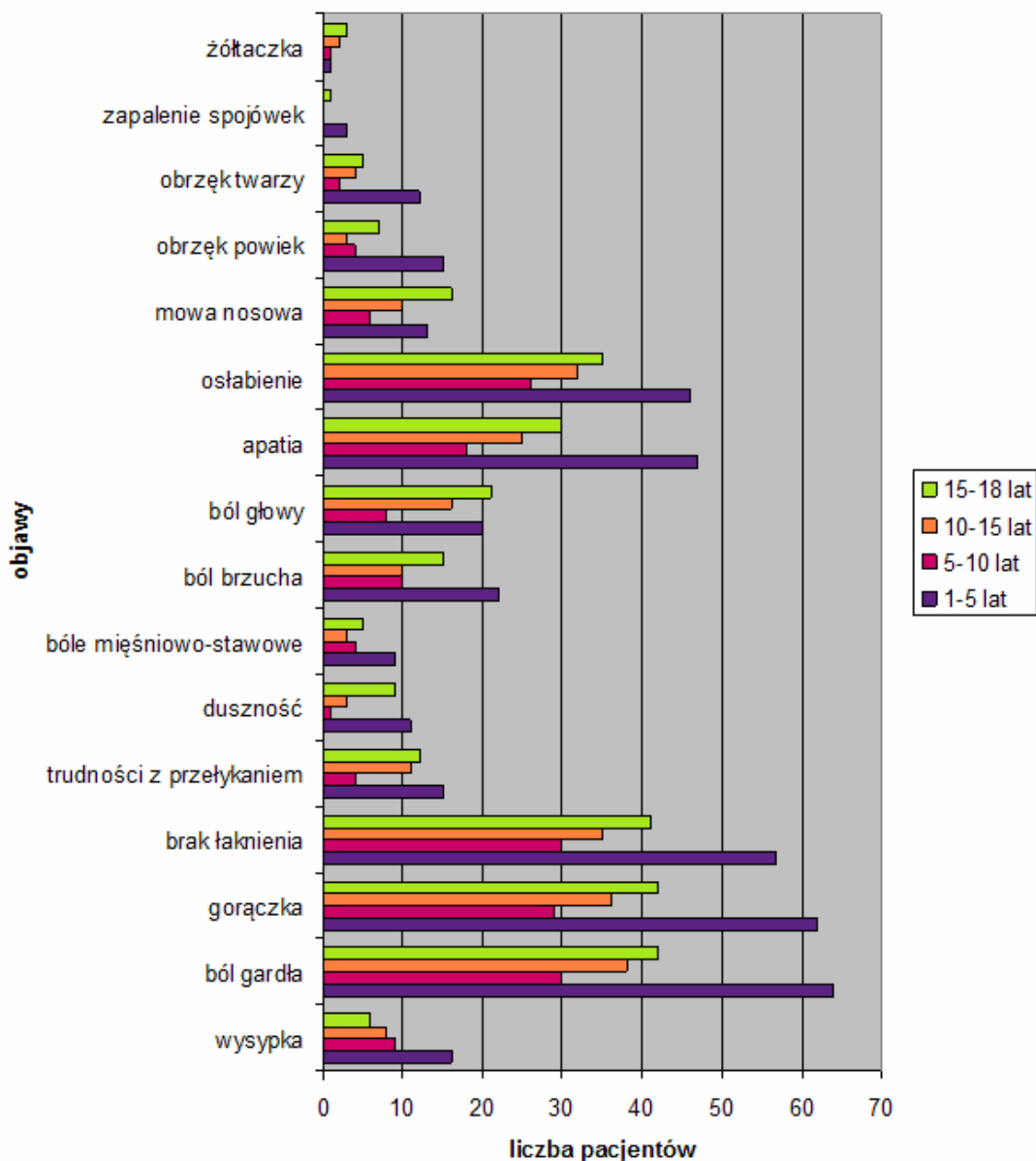
Ocenę migdałków podniebiennych w badaniu przedmiotowym w chwili przyjęcia do szpitala przedstawiono na Ryc. 27.



Ryc. 27. Ocena migdałków podniebiennych przy przyjęciu do szpitala w zależności od wieku dzieci objętych badaniem

4.5 Występowanie poszczególnych objawów klinicznych w grupach wiekowych

Objawy zgłaszane przez pacjentów i lub ich opiekunów w momencie przyjęcia do szpitala przedstawiono zbiorczo na Ryc.28. Nie wykazano zależności pomiędzy określonym objawem lub objawami a wiekiem badanej grupy chorych ($p>0,05$). Do najczęściej zgłaszanych objawów należały: wysypka, która wystąpiła u 39 dzieci, ból gardła u 174 dzieci, gorączka u 169 dzieci, brak łaknienia u 163 dzieci, trudności z przełykaniem u 42 dzieci, duszność u 24 dzieci, bóle mięśniowo-stawowe u 21 dzieci, ból brzucha u 57 dzieci, ból głowy u 65 dzieci, apatia u 120 dzieci, osłabienie u 139 dzieci, mowa nosowa u 45 dzieci, obrzęk powiek u 29 dzieci, obrzęk twarzy u 23 dzieci, zapalenie spojówek u 4 dzieci, żółtaczka u 7 dzieci.



Ryc. 28. Objawy zgłaszane przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych

4.5.1 Wysypka (Fot. 8 i 9)

Wysypka w przebiegu zakażenia wirusem EBV może być jednym z objawów infekcji lub być pochodzenia jatrogennego. Wykazano, że stosowanie pochodnych penicyliny: ampicylina i amoksycylina w nie do końca poznanym mechanizmie powoduje wystąpienie wysypki u chorych na mononukleozę zakaźną. W opisywanej populacji dzieci amoksycylina z kwasem klawulanowym w warunkach ambulatoryjnych, przed przyjęciem do szpitala była stosowana u 40 z nich. Na początku hospitalizacji wysypka została stwierdzona u 39 chorych, z czego 20

(51,28%) było leczonych amoksycyliną. Uzyskany wynik był istotny statystycznie ($p=0,00000$).

4.6. Wyniki badań laboratoryjnych w obrębie obu płci

4.6.1. Morfologia krwi obwodowej.

Dla wyników poszczególnych wykładników morfologii krwi obwodowej zarówno na początku jak i na końcu leczenia nie wykazano zależności pomiędzy ich wielkością a płcią badanych dzieci ($p>0,05$).

4.6.1.1 Erytrocyty (n=178-początek hospitalizacji, n=132 koniec hospitalizacji)

Dla 68 dziewcząt (72,34%) i 61 chłopców (72,62%) wartości RBC w momencie przyjęcia do szpitala były w normie (zarówno dla wieku jak i płci), a dla 26 dziewcząt (27,66%) i 23 chłopców (27,38%) wartości te były poniżej normy. Na zakończenie hospitalizacji dla 41 dziewcząt (58,57%) i 44 chłopców (70,97%) wartości RBC były w normie, natomiast dla 29 dziewcząt (44,43%) i 18 chłopców (29,03%) ich wartość znajdowała się poniżej normy.

4.6.1.2 Leukocyty (n=178- początek hospitalizacji, n=131 koniec hospitalizacji)

Dla 45 dziewcząt (47,87%) i 46 chłopców (54,76%) wartości WBC w momencie przyjęcia do szpitala znajdowały się powyżej normy, dla 48 dziewcząt (51,06%) i 36 chłopców (42,86%) były w normie, a dla 1 dziewczynki (1,06%) i dla 2 chłopców (2,38%) były poniżej normy. W momencie zakończenia hospitalizacji te wyniki przedstawiały się następująco: dla 7 dziewcząt (10,14%) i 11 chłopców (17,74%) znajdowały się powyżej normy, dla 60 dziewcząt (86,96%) i 48 chłopców (77,42%) uległy normalizacji, a dla 2 dziewcząt (2,90%) i 3 chłopców (4,84%) były poniżej normy.

4.6.1.3 Płytki krwi (n=177- początek hospitalizacji, n=137- koniec hospitalizacji)

Dla 4 dziewcząt (4,30%) i 8 chłopców (9,52%) wartości PLT w momencie przyjęcia do szpitala znajdowały się powyżej normy, dla 76 dziewcząt (81,72%) i 68 chłopców (80,95%) były w normie, a dla 13 dziewcząt (13,98%) i 8 chłopców (9,52%) były poniżej normy. Na zakończenie hospitalizacji dla 9 dziewcząt (12,50%) i 12 chłopców (18,46%) wartości PLT znajdowały się powyżej normy, dla 53 dziewcząt (73,61%) i 49 chłopców (75,38%) były w normie, a dla 10 dziewcząt (13,89%) i 4 chłopców (6,15%) poniżej normy.

4.6.1.4 Hemoglobina (n=176- początek hospitalizacji, n=137- koniec hospitalizacji)

Dla 75 dziewcząt (80,65%) i 69 chłopców (83,13%) wartości hemoglobiny na początku hospitalizacji były w normie, a dla 18 dziewcząt (19,35%) i 14 chłopców (16,87%) znajdowały się poniżej normy. Natomiast wartości hemoglobiny na koniec hospitalizacji dla

48 dziewcząt (66,67%) i 47 chłopców (72,31%) uległy normalizacji, a dla 24 dziewcząt (33,33%) i 18 chłopców (27,69%) były poniżej normy.

4.6.2. Badania biochemiczne

4.6.2.1 Białko C-reaktywne (n=154- początek hospitalizacji, n=95-koniec hospitalizacji)

Nie wykazano zależności pomiędzy wartością CRP a płcią ($p>0,05$).

Dla 59 dziewcząt (72,84%) i 46 chłopców (63,01%) wartość CRP na początku hospitalizacji znajdowała się powyżej normy, a dla 22 dziewcząt (27,16%) i 27 chłopców (36,99%) była w normie. Na zakończenie hospitalizacji dla 20 dziewcząt (44,44%) i 22 chłopców (44,00%) wartość CRP była powyżej normy, a dla 25 dziewcząt (55,56%) i 28 chłopców (56,00%) uległa normalizacji.

4.6.2.2 Aminotransferaza alaninowa (n=168 początek hospitalizacji, n=66-koniec hospitalizacji)

Udowodniono zależność pomiędzy płcią, a aktywnością ALT na początku hospitalizacji ($p=0,03531$), nie wykazano natomiast takiej zależności na zakończenie leczenia ($p>0,05$).

Na podstawie analizy wyników aktywności ALT na początku hospitalizacji stwierdzono, że aktywność ta była istotnie częściej powyżej normy (dla wieku i płci) w populacji dziewcząt (55 dziewcząt; 61,11%) niż w populacji chłopców (35 chłopców; 44,87%).

Aktywność ALT na koniec hospitalizacji przedstawiała się dla 29 dziewcząt (80,56%) i 23 chłopców (76,67%) powyżej normy, a dla 7 dziewcząt (19,44%) i 7 chłopców (23,33%) w normie.

4.6.2.3 Aminotransferaza asparaginowa (n= 168-początek hospitalizacji, n=66-koniec hospitalizacji)

Stwierdzono zależność pomiędzy płcią, a aktywnością AST na początku hospitalizacji ($p=0,04139$), nie wykazano takiej zależności na zakończenie leczenia ($p>0,05$). Na podstawie analizy wyników aktywności AST na początku hospitalizacji stwierdzono, że była ona istotnie częściej powyżej normy w populacji dziewcząt (59 dziewcząt; 65,56%) niż w populacji chłopców (39 chłopców; 50%).

Na koniec hospitalizacji aktywność AST dla 24 dziewcząt (63,16%) i 17 chłopców (48,57%) znajdowała się powyżej normy, a dla 14 dziewcząt (36,84%) i 18 chłopców (51,43%) była w normie.

4.6.2.4 Mocznik (n=161), kreatynina (n= 166), LDH (n=55)

Dla 3 dziewcząt (3,53%) i 8 chłopców (10,63%) wartości mocznika na początku hospitalizacji były podwyższone (powyżej normy), a dla 82 dziewcząt (96,47%) i 68 chłopców (89,47%) były w normie.

Wartości kreatyniny na początku hospitalizacji dla 4 dziewcząt (4,55%) i 10 chłopców (12,82%) znajdowały się powyżej normy, a dla 84 dziewcząt (95,45%) i 68 chłopców (87,18%) były w normie.

Aktywność dehydrogenazy mleczanowej w momencie przyjęcia do szpitala dla 18 dziewcząt (60%) i 13 chłopców (52%) była podwyższona, natomiast dla 12 dziewcząt (40%) i 12 chłopców (48%) była w normie.

Dla wszystkich trzech parametrów biochemicznych opisanych w tym podpunkcie nie wykazano zależności pomiędzy ich wartością a płcią badanej populacji dzieci ($p>0,05$).

4.7 Wyniki badań obrazowych w obrębie obu płci

4.7.1. RTG klatki piersiowej (n=64)

RTG klatki piersiowej w pozycji P-A u pacjentów biorących udział w badaniu wykonywano celem oceny śródpiersia i ewentualnych zmian zapalnych w oskrzelach i płucach. Spośród 64 zdjęć radiologicznych klatki piersiowej zmiany zapalne opisano u 11 dziewcząt (36,67%) i 15 chłopców (44,12%), poszerzenia śródpiersia (mogącego sugerować proces rozrostowy) nie stwierdzono u żadnego z badanych dzieci. Nie stwierdzono zależności pomiędzy nieprawidłowościami w RTG klatki piersiowej a płcią ($p>0,05$).

4.7.2. USG jamy brzusznej (n=145)

Wykazano zależność pomiędzy płcią a wynikiem badania USG jamy brzusznej ($p<0,05$). Na podstawie analizy wyników USG jamy brzusznej stwierdzono, że nieprawidłowy wynik tego badania występował istotnie ($p=0,00659$) częściej wśród chłopców (56 chłopców; 81,53%) niż wśród dziewcząt (46 dziewcząt; 60,53%).

Powiększenie wątroby w badaniu USG istotnie ($p=0,03411$) częściej było opisywane u chłopców (43 chłopców; 62,32%), niż u dziewcząt (34 dziewczęta; 44,74%).

Jeśli chodzi o powiększenie śledziony w badaniu USG to wystąpiło u 41 chłopców (59,42%) i 40 dziewcząt (52,63%), wyniki te nie były istotne statystycznie ($p>0,05$).

4.7.3. USG węzłów chłonnych

Nieprawidłowy wynik badania USG węzłów chłonnych (węzły powiększone, tworzące konglomeraty) opisano istotnie ($p=0,04516$) częściej wśród chłopców (28 chłopców; 70,00%) niż wśród dziewcząt (16 dziewcząt; 47,06%).

4.8 Odchylenia w badaniu przedmiotowym w obrębie obu płci

4.8.1. Powiększenie narządów mięsaszowych

Izolowana hepatomegalia w momencie przyjęcia do szpitala była obecna u 14 chłopców (16,09%) i 7 dziewcząt (7,37%). Powiększenie śledziony stwierdzono u 14 chłopców (16,09%) i 13 dziewcząt (13,68%), natomiast równoczesne powiększenie wątroby i śledziony stwierdzono u 30 chłopców (34,48%) i 33 dziewcząt (34,74%). Powyższe wyniki nie były istotne statystycznie ($p > 0,05$).

4.8.2. Obwodowe węzły chłonne

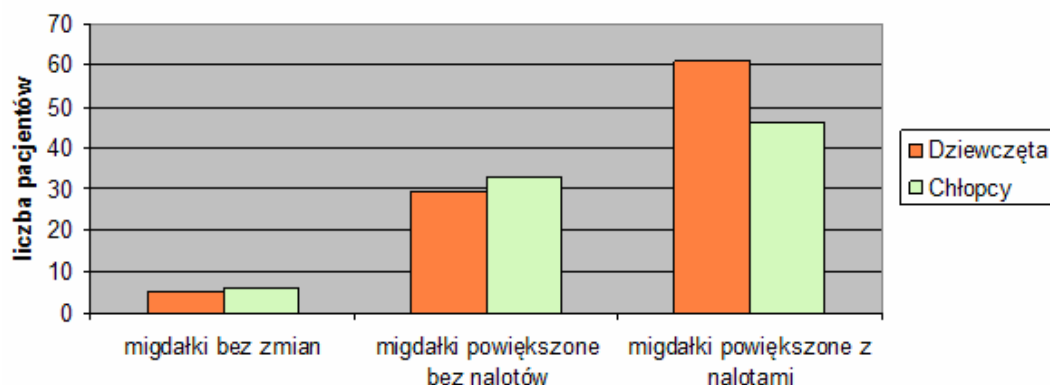
Przy przyjęciu do szpitala bolesność powiększonych węzłów chłonnych zgłosiło 13 dziewcząt (13,68%) i 10 chłopców (11,90%). Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych dla obu płci przedstawiono w Tabeli 9. Na podstawie analizy wyników badania węzłów chłonnych wykazano zależność pomiędzy płcią a powiększeniem węzłów chłonnych pachwinowych. Ta grupa węzłów chłonnych była istotnie ($p = 0,00467$) częściej powiększona wśród chłopców (16 chłopców; 18,82%) niż wśród dziewcząt (5 dziewcząt; 5,26%).

Tabela 9. Powiększenie węzłów chłonnych w obrębie płci

Grupa powiększonych węzłów chłonnych	Dziewczeta		Chłopcy		p
	n	%	n	%	
Szyjne	86	90,53	73	85,88	0,33259
Karkowe	9	9,47	9	10,59	0,80349
Podżuchwowe	57	60,00	58	68,24	0,25082
Pachowe	15	15,79	18	21,18	0,35109
Pachwinowe	5	5,26	16	18,82	0,00467
Nadobojczykowe	1	1,05	2	2,35	0,49631
Potyliczne	5	5,26	1	1,18	0,12730
Zauszne	3	3,16	1	1,18	0,36795

4.8.3. Migdałki podniebienne

Podczas badania przedmiotowego w momencie przyjęcia do szpitala migdałki podniebienne prawidłowej wielkości bez cech infekcji stwierdzono u 5 dziewcząt (5,26%) i 6 chłopców (7,06%), migdałki powiększone bez nalotów opisano u 29 dziewcząt (30,53%) i 33 chłopców (38,82%), natomiast migdałki powiększone pokryte nalotem typowym dla zakażenia EBV były obecne u 61 dziewcząt (64,21%) i 46 chłopców (54,12%). Nie wykazano zależności pomiędzy płcią a wyglądem migdałków podniebiennych na początku hospitalizacji ($p = 0,38634$). Powyższe wyniki przedstawiono na Ryc. 29.



Ryc. 29. Wygląd migdałków podniebiennych przy przyjęciu do szpitala w zależności od płci

4.9 Najczęściej zgłaszane objawy w obrębie obu płci

Najczęściej zgłaszane objawy w momencie przyjęcia do szpitala w obrębie obu płci przedstawiono w Tabeli 10. Nie wykazano zależności pomiędzy płcią, a poszczególnymi najczęściej zgłaszanymi przy przyjęciu objawami ($p > 0,05$).

Tabela 10. Najczęściej zgłaszane objawy z uwzględnieniem płci badanych dzieci

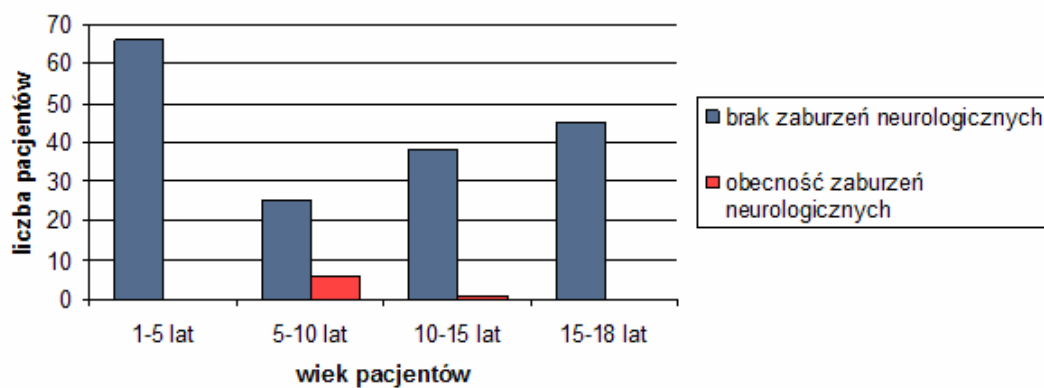
Objawy	Dziewczęta		Chłopcy		p
	n	%	n	%	
Ból gardła	92	96,84	81	95,29	0,59176
Gorączka	88	92,63	80	94,12	0,68988
Brak łaknienia	87	91,58	75	88,24	0,45536
Trudności z przełykaniem	24	25,26	18	21,18	0,51753
Duszność	13	13,68	11	12,94	0,88360
Wysypka	18	18,95	20	23,53	0,45204
Bóle mięśniowo-stawowe	11	11,58	10	11,76	0,96908
Ból brzucha	32	33,68	25	29,41	0,53844
Ból głowy	36	37,89	29	34,12	0,59841
Apatia	65	68,42	54	63,53	0,48882
Oslabienie	78	82,11	60	70,59	0,06818
Mowa nosowa	22	23,16	23	27,06	0,54625
Obrzęk powiek	12	12,63	17	20,00	0,17946
Obrzęk twarzy	10	10,53	13	15,29	0,33879
Zapalenie spojówek	2	2,11	2	2,35	0,91040
Żółtaczka	4	4,21	3	3,53	0,81346

4.10 Występowanie zaburzeń neurologicznych w zależności od wieku i płci

U ośmiorga dzieci (badanej grupy) doszło do powikłań neurologicznych w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu, mózdzku, rdzenia. Obserwowano następujące zaburzenia neurologiczne: ilościowe i

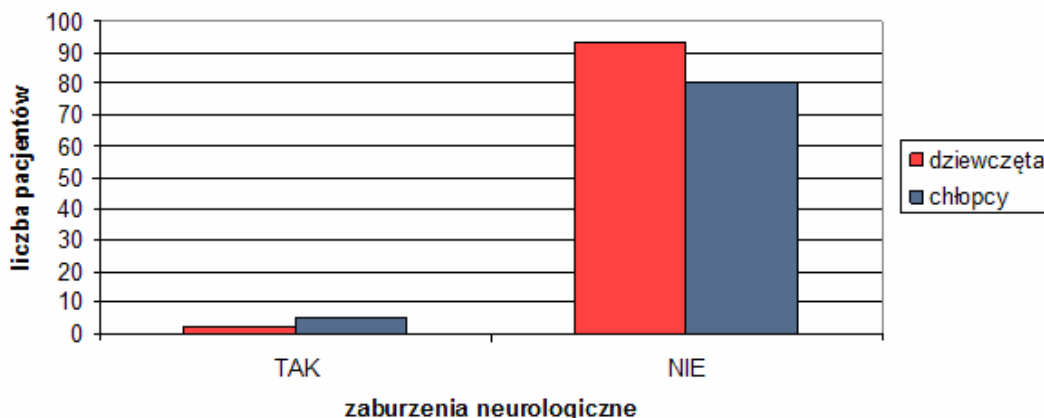
jakościowe zaburzenia świadomości, afazja, dyzartria, porażenie VII nerwu czaszkowego, oczopląs, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi, dodatni objaw Babińskiego, drgawki ogniskowe i uogólnione, bóle głowy, wymioty, zaburzenia czucia, osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniętych, zaburzenia oddawania moczu i stolca.

Na podstawie otrzymanych wyników wykazano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a występowaniem zaburzeń neurologicznych ($p=0,00002$, test FFH). Nieprawidłowości dotyczące układu nerwowego statystycznie częściej występowały w grupie II (6 dzieci; 85,71%).



Ryc. 30. Występowanie zaburzeń neurologicznych w poszczególnych grupach wiekowych

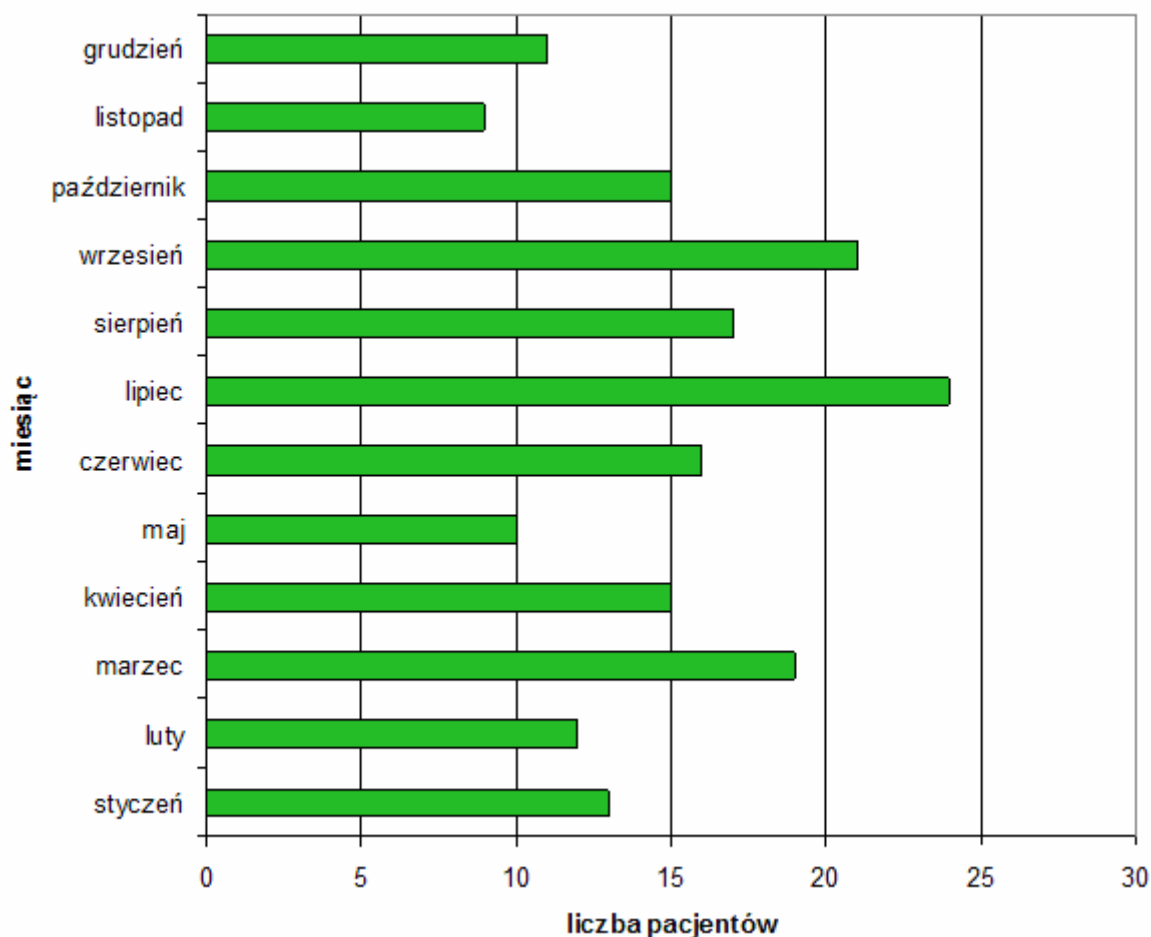
Nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem zaburzeń neurologicznych a płcią ($p=0,19069$).



Ryc. 31. Występowanie zaburzeń neurologicznych w zależności od płci badanych dzieci

4.11 Rozkład hospitalizacji z powodu zachorowania na mononukleozę zakaźną w poszczególnych miesiącach

Rozkład hospitalizacji dla 182 badanych w poszczególnych miesiącach przedstawiono na Ryc. 32.



Ryc. 32. Liczba hospitalizacji z powodu mononukleozy zakaźnej w danym miesiącu

4.12 Rozmaz krwi obwodowej

Mononukleozę zakaźną rozpoznaje się między innymi w oparciu o charakterystyczne zmiany hematologiczne. Rozmaz krwi obwodowej wykonano u każdego pacjenta, jednak ze względu na niejednorodną metodę jego wykonania (rozmasz mikroskopowy lub komputerowy) danych nie poddano analizie statystycznej.

4.13 Wartości parametrów krwi przy przyjęciu w zależności od długości trwania objawów przed hospitalizacją

Wartości parametrów krwi: morfologiczne i biochemiczne oznaczone przy przyjęciu do szpitala w zależności od długości trwania objawów przed hospitalizacją przedstawiono na Ryc. 33- 39. Długość trwania objawów podano w przedziałach 1-5.

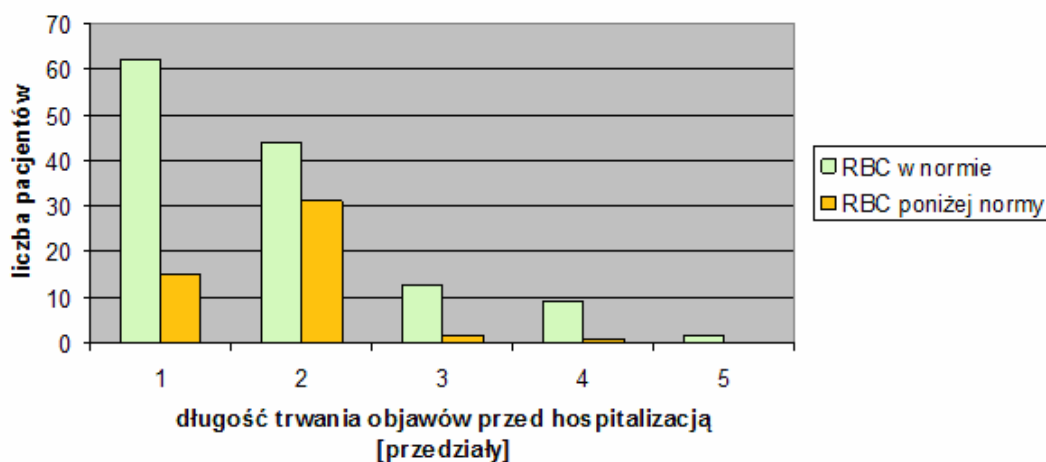
1. < 1 tyg.

2. $\geq 1 \leq 2$ tyg.

3. >2 tyg. ≤ 4 tygodnie

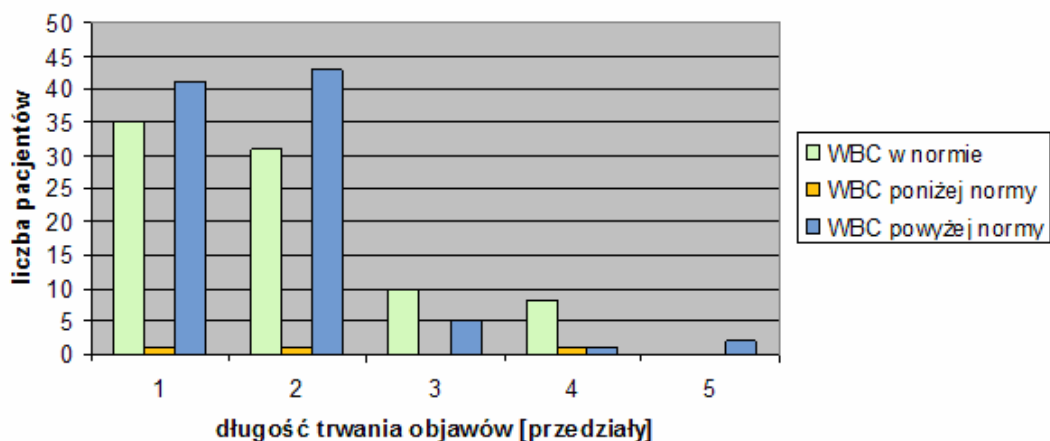
4. > 4 tygodnie ≤ 6 miesięcy

5. > 6 miesięcy



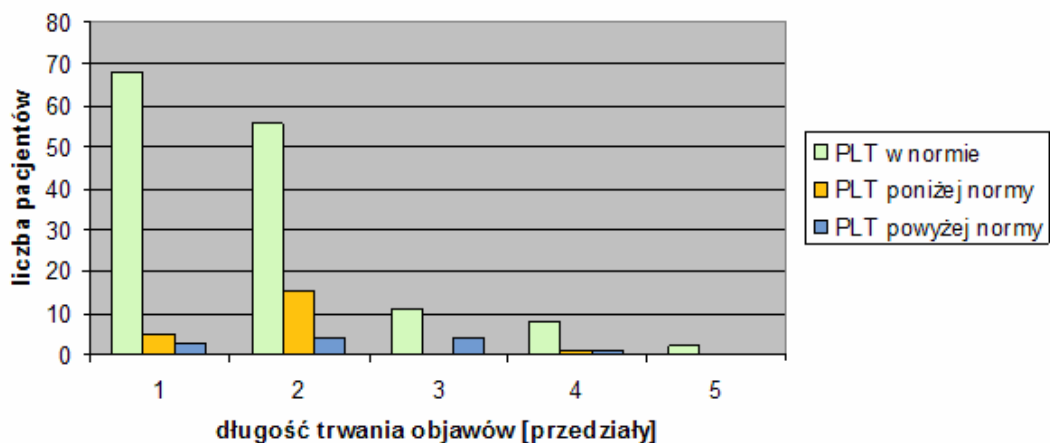
Ryc. 33. Liczba erytrocytów (RBC) we krwi obwodowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Czas trwania objawów przed hospitalizacją w badanej populacji dzieci miał wpływ na liczbę erytrocytów na początku leczenia szpitalnego ($p=0,0096$, test FFH), RBC poniżej normy (odpowiednio dla wieku i płci) była stwierdzana istotnie częściej dla 2 przedziału, czyli gdy objawy choroby trwały $\geq 1 \leq 2$ tygodni (31 dzieci; 63,27%).



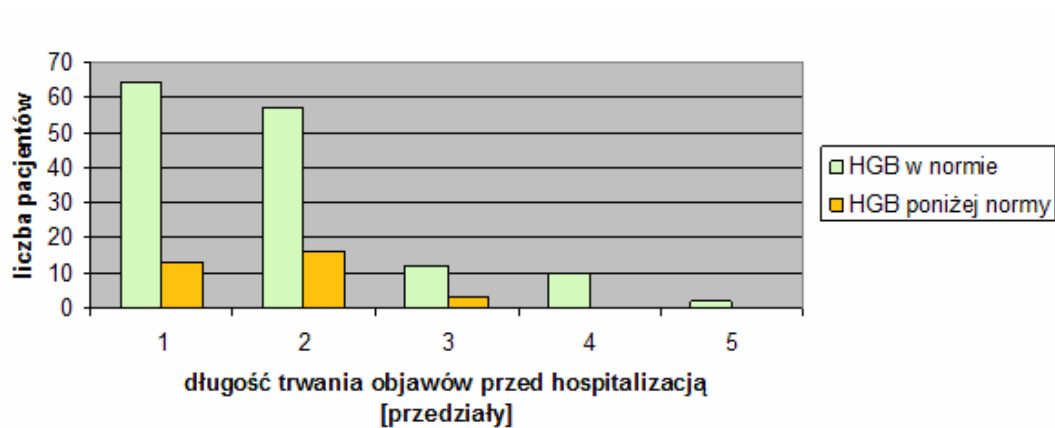
Ryc. 34. Liczba leukocytów (WBC) we krwi obwodowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Czas trwania objawów przed hospitalizacją w badanej populacji dzieci miał również wpływ na liczbę leukocytów przy przyjęciu do szpitala ($p=0,0257$, test FFH), leukocytozę (odpowiednio dla wieku i płci) istotnie częściej stwierdzano dla występowania objawów maksymalnie do dwóch tygodni, (84 dzieci; 91,31%).



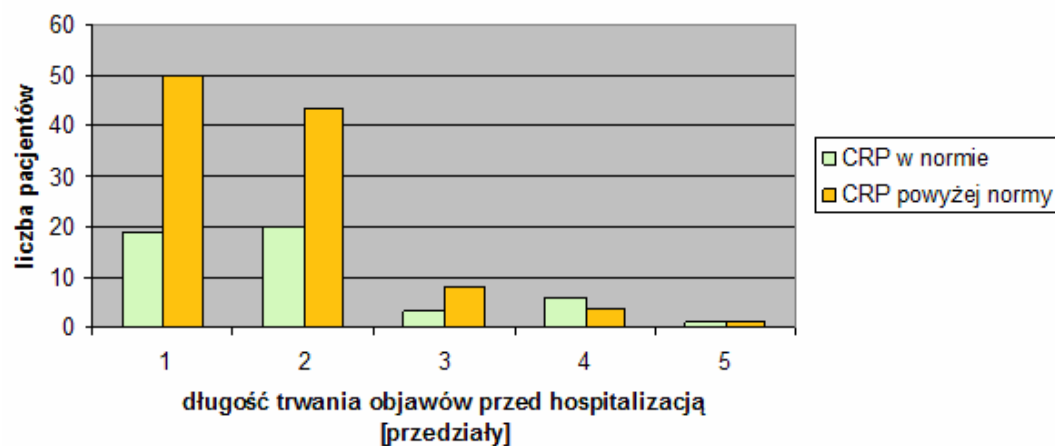
Ryc. 35. Liczba płytek krwi (PLT) we krwi obwodowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Wykazano zależność pomiędzy liczbą płytek przy przyjęciu do szpitala a czasem trwania objawów przed hospitalizacją ($p=0,0202$, test FFH). Małopłytkowość (odpowiednio dla wieku i płci) istotnie częściej występowała, gdy objawy kliniczne trwały $\geq 1 \leq 2$ tygodni (15 dzieci; 71,43%).



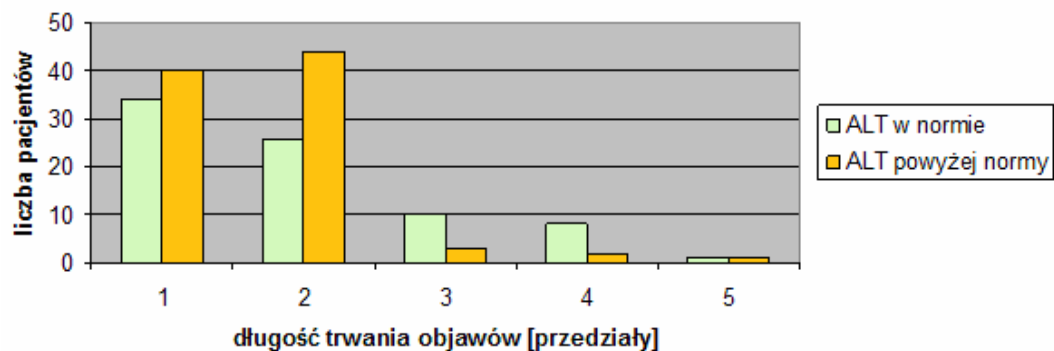
Ryc. 36. Wartość hemoglobiny przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Nie wykazano zależności pomiędzy wartością hemoglobiny przy przyjęciu do szpitala a czasem trwania objawów przed hospitalizacją ($p=0,47997$).



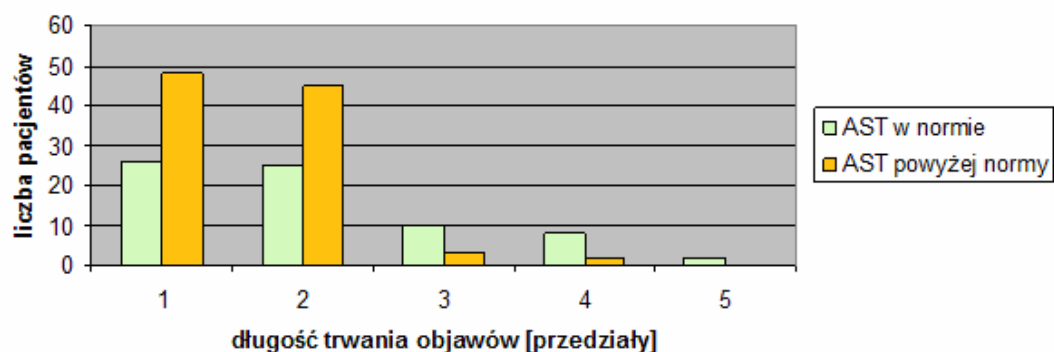
Ryc. 37. Wartość białka C-reaktywnego przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Nie wykazano zależności pomiędzy wartością białka C-reaktywnego przy przyjęciu do szpitala a czasem trwania objawów przed hospitalizacją ($p=0,32322$).



Ryc. 38. Aktywność aminotransferazy alaninowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Długość trwania objawów przed hospitalizacją w badanej populacji dzieci miała wpływ na aktywność aminotransferazy alaninowej przy przyjęciu do szpitala ($p=0,01876$). ALT powyżej normy (odpowiednio dla wieku i płci) była stwierdzana istotnie częściej dla 1 i 2 przedziału, czyli gdy objawy choroby trwały maksymalnie do 2 tygodni (84 dzieci; 93,33%).



Ryc. 39. Aktywność aminotransferazy asparaginowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Długość trwania objawów przed hospitalizacją w badanej populacji dzieci miała także wpływ na aktywność aminotransferazy asparaginowej przy przyjęciu do szpitala ($p=0,0009$). AST powyżej normy (odpowiednio dla wieku i płci) była stwierdzana istotnie częściej dla 1 i 2 przedziału, czyli gdy objawy choroby trwały maksymalnie do 2 tygodni (93 dzieci; 94,9%).

4.14 Współistnienie bakteryjnego zakażenia gardła i migdałków podniebiennych.

Postępowaniem z wyboru i większości hospitalizowanych dzieci było poszerzenie diagnostyki o badania mikrobiologiczne wymazu z gardła.

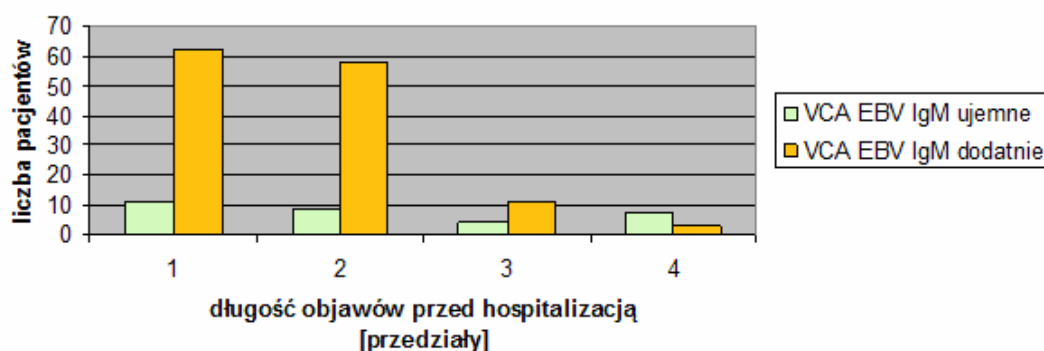
W **I grupie** wymaz z gardła pobrano u 29 dzieci (44%). U 9 chorych wymaz był jałowy, a wśród 20 pozostałych najczęstszymi szczepami bakterii kolejno były: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Candida albicans*.

W **II grupie** wymaz z gardła pobrano u 15 dzieci (48%). W tym u 6 był jałowy, w pozostałych przypadkach wytypowano takie same szczepy jak w grupie I. Dodatkowo w pojedynczych przypadkach: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

W przypadku **grupy III** wymazy zostały pobrane u 18 dzieci (45%), u 3 pacjentów były jałowe, natomiast u 15 najczęściej występowały: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecies*.

W **grupie IV** podobnie jak w grupie III występowała większa różnorodność nadkażeń bakteryjnych, w porównaniu z pierwszymi dwoma młodszymi grupami. W tej grupie wymaz z gardła pobrano u 19 pacjentów (42%), u 2 był jałowy u pozostałych wytypowano: *Streptococcus viridans*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria spp.*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecies*.

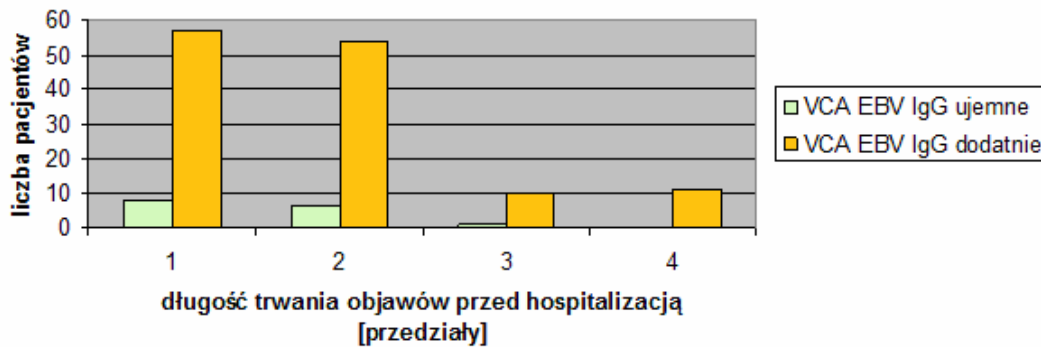
4.15 Obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM i IgG przy przyjęciu do szpitala w zależności od długości trwania objawów przed hospitalizacją (Ryc. 40 i 41)



Ryc. 40. Obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Wykazano zależność pomiędzy obecnością przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM przy przyjęciu do szpitala a czasem trwania objawów przed hospitalizacją ($p=0,00004$).

Anty-VCA EBV IgM (+) istotnie częściej występowały gdy objawy kliniczne trwały maksymalnie do 2 tygodni (120 dzieci; 89,55%).



Ryc. 41. Obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

Nie wykazano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał anti-VCA-EBV w klasie IgG przy przyjęciu do szpitala a długością trwania objawów przed hospitalizacją ($p=0,66359$).

4.16 Charakterystyka laboratoryjna pacjentów (na początku hospitalizacji) z uwzględnieniem przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w klasie IgM i IgG.

Charakterystykę laboratoryjną pacjentów (na początku hospitalizacji) z uwzględnieniem przeciwciał anti-VCA-EBV IgM i IgG przedstawiono poniżej w Tabelach: 11, 12, 13 i 14.

Tabela 11. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy braku przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG

Parametr	N	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Zakres
RBC 10 ⁶ /μl	15	4,53	4,51	0,25	4,15-4,97
WBC 10 ³ /μl	15	13,90	14,34	5,18	4,50-26,32
PLT 10 ³ /μl	15	273,00	262,87	78,03	105,00-387,00
HGB g/dl	15	12,20	12,26	1,01	10,90-13,80
CRP mg/dl	13	1,01	2,03	3,38	0,46-12,95
ALT U/l	14	27,50	66,00	120,84	17,00-478,00
AST U/l	14	42,00	57,07	50,03	21,00-224,00
UREA mg/dl	10	17,45	18,69	5,80	12,80-32,00
CREA mg/dl	13	0,54	0,56	0,18	0,31-0,97

Tabela 12. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy obecności przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG

Parametr	N	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Zakres
RBC 10 ⁶ /μl	130	4,52	4,52	0,48	2,82-5,17
WBC 10 ³ /μl	130	11,95	12,64	6,31	1,90-41,10
PLT 10 ³ /μl	130	210,00	233,06	97,50	81,00-615,00
HGB g/dl	130	12,60	12,64	1,49	9,30-16,50
CRP mg/dl	116	0,94	2,36	3,20	0,27-19,80
ALT U/l	130	45,50	91,89	110,49	8,00-707,00
AST U/l	130	46,50	77,58	78,74	14,00-550,00
UREA mg/dl	123	20,80	21,50	7,59	7,00-49,00
CREA mg/dl	125	0,62	0,62	0,24	0,19-1,57

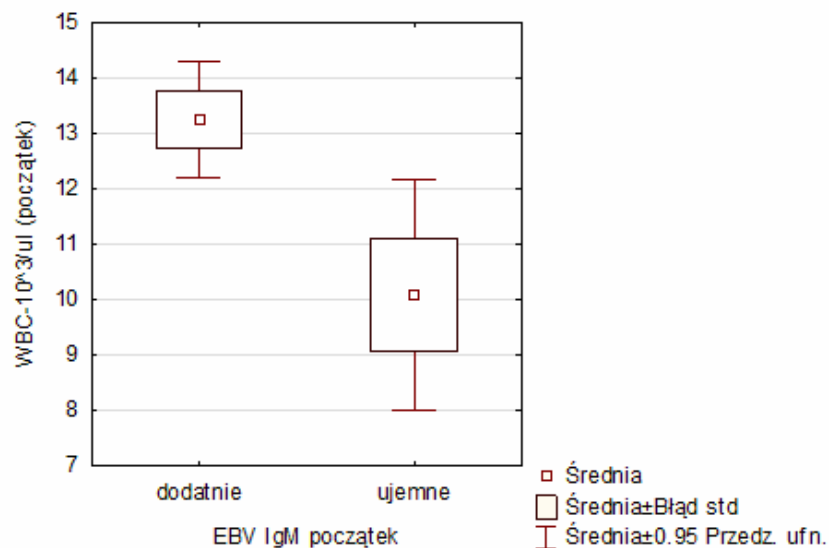
Tabela 13. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy braku przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM

Parametr	N	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Zakres
RBC 10 ⁶ /μl	32	4,57	4,61	0,55	3,45-5,71
WBC 10 ³ /μl	32	9,36	10,08	5,78	1,90-32,70
PLT 10 ³ /μl	32	234,50	247,40	105,48	93,00-583,00
HGB g/dl	32	12,80	12,68	1,49	9,30-16,00
CRP mg/dl	28	0,60	2,70	4,33	0,27-19,80
ALT U/l	32	17,00	55,00	85,99	10,00-392,00
AST U/l	32	30,50	51,25	46,90	15,00-175
UREA mg/dl	30	21,35	22,38	7,21	11,00-40,00
CREA mg/dl	32	0,56	0,57	0,19	0,23-1,04

Tabela 14. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy obecności przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM

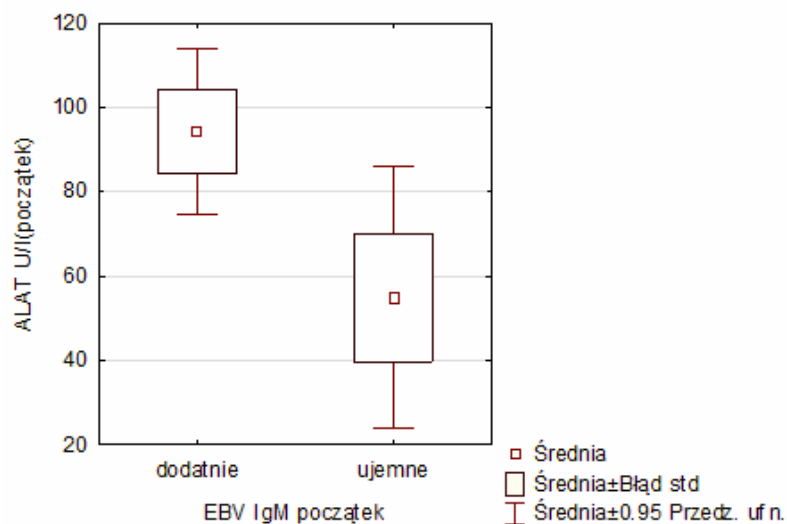
Parametr	N	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Zakres
RBC 10 ⁶ /μl	132	4,50	4,48	0,42	2,82-5,42
WBC 10 ³ /μl	132	12,80	13,24	6,02	2,87-41,10
PLT 10 ³ /μl	132	210,00	232,81	89,89	81,00-615,00
HGB g/dl	132	12,40	12,54	1,45	8,80-16,50
CRP mg/dl	116	1,02	2,24	2,84	0,33-14,00
ALT U/l	130	45,50	94,34	113,48	8,00-707,00
AST U/l	130	48,00	80,65	80,28	14,00-550,00
UREA mg/dl	119	19,90	20,89	7,47	7,00-49,00
CREA mg/dl	122	0,63	0,64	0,25	0,19-1,57

Na Ryc. 42-44 przedstawiono wybrane parametry laboratoryjne (oznaczone przy przyjęciu do szpitala), dla których wykazano zależność względem obecności dodatnich/ujemnych przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM w surowicy pacjentów.



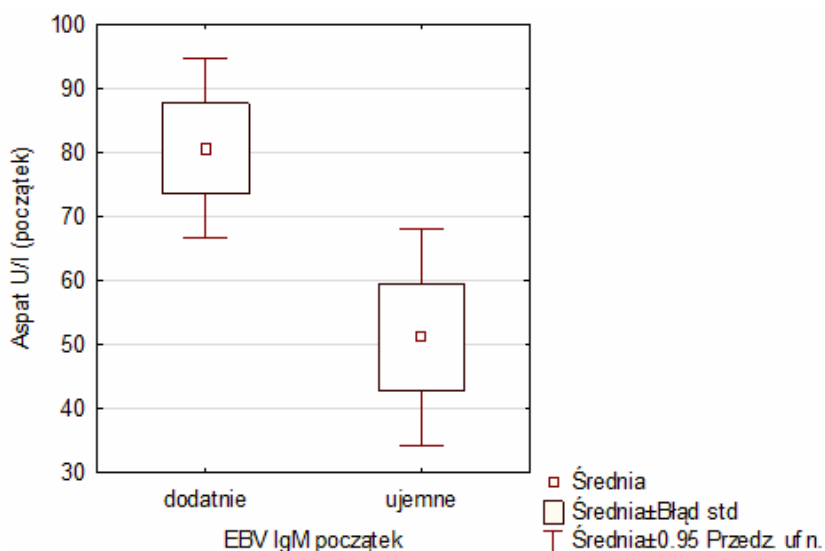
Ryc. 42. Średnia liczba leukocytów stwierdzona u pacjentów w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) lub (-)

Średnia liczba WBC u pacjentów, u których na początku hospitalizacji stwierdzono obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM w surowicy, była statystycznie istotnie większa niż u chorych z ujemnymi w/w przeciwciałami ($p=0,002462$).



Ryc. 43. Średnia aktywność aminotransferazy alaninowej stwierdzana u pacjentów w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) lub (-)

Średnia aktywność ALT na początku hospitalizacji była statystycznie istotnie większa u pacjentów, u których wykazano obecność przeciwciał anti-VCA-EBV IgM (+), niż u tych, u których przeciwciała te były ujemne ($p=0,000479$).



Ryc. 44. Średnia aktywność aminotransferazy asparaginowej stwierdzona u pacjentów w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) lub (-)

Średnia aktywność AST u dzieci, u których przy przyjęciu do szpitala stwierdzono obecność przeciwciał anti-VCA-EBV w klasie IgM (+), była statystycznie istotnie większa niż dla tych bez obecności w/w przeciwciał ($p=0,000675$).

4.17 Porównanie obrazu klinicznego mononukleozy zakaźnej u dzieci w odniesieniu do obecności w surowicy chorych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina – Barr w klasie IgM

4.17.1 Charakterystyka laboratoryjna (na początku hospitalizacji)

4.17.1.1 Erytrocyty (n=164)

Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+)¹ liczbę erytrocytów poniżej normy stwierdzono u 38 dzieci (28,79%), a w normie dla 94 (71,21%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (-)² RBC poniżej normy opisano u 6 pacjentów (18,75%), a w normie u 26 (81,25%).

4.17.1.2 Leukocyty (n=164)

W przypadku obecności dodatnich przeciwciał anti-VCA EBV IgM liczba leukocytów na początku hospitalizacji statystycznie istotnie częściej znajdowała się powyżej normy (odpowiednio dla wieku i płci) niż dla ujemnych w/w przeciwciał ($p=0,01080$). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+): liczbę WBC powyżej normy stwierdzono u 73 dzieci (55,30%), WBC w normie u 58 (43,94%) a poniżej normy u 1 dziecka (0,76%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (-): liczba WBC powyżej normy była obecna u 10 pacjentów (31,25%), WBC w normie u 20 (62,50%), a WBC poniżej normy u 2 (6,25%).

4.17.1.3 Płytki krwi (n=164)

Dla przeciwciał anti-VCA-EBV IgM (+): liczbę PLT powyżej normy stwierdzono u 7 pacjentów (5,30%), PLT w normie u 109 (82,58%) a poniżej normy u 16 dzieci (12,12%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (-): liczba PLT powyżej normy była obecna u 3 dzieci (9,38%), PLT w normie u 25 (78,13%), a PLT poniżej normy u 4 (12,50%).

4.17.1.4 Hemoglobina (n=162)

Dla dzieci, u których wykazano obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM wartość HGB poniżej normy stwierdzono u 23 (17,69%), a w normie u 107 (82,31%). W przypadku braku w/w przeciwciał wartość HGB poniżej normy stwierdzono u 6 chorych (18,75%), a w normie dla 26 (81,25%).

¹ anti-VCA EBV IgM \geq 20 AU/ml

² anti-VCA EBV IgM $<$ 20 AU/ml

4.17.1.5 Białko C-reaktywne (n=144)

Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) wartość białka C-reaktywnego powyżej normy wykazano u 83 dzieci (71,55%), a w normie u 33 (28,45%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (-) CRP powyżej normy stwierdzono u 15 pacjentów (53,57%), a w normie u 13 (46,43%).

4.17.1.6 Aminotransferaza alaninowa (n=157)

Dla chorych, u których wykazano obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM, aktywność ALT na początku hospitalizacji statystycznie istotnie częściej znajdowała się powyżej normy niż sytuacji braku tych przeciwciał ($p=0,00317$). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) aktywność ALT powyżej normy stwierdzono u 76 pacjentów (59,84%), a w normie u 51 (40,16%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (-) natomiast, podwyższona aktywność ALT była obecna u 9 dzieci (30,00%), aktywność ALT w normie u 21 (70,00%).

4.17.1.7 Aminotransferaza asparaginowa (n=157)

Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) aktywność aminotransferazy asparaginowej na początku hospitalizacji istotnie częściej znajdowała się powyżej normy niż w przypadku braku w/w przeciwciał ($p=0,00238$). Dla dodatnich przeciwciał aktywność AST powyżej normy stwierdzono u 81 pacjentów (63,78%), a w normie u 46 (36,22%). Dla ujemnych przeciwciał natomiast, podwyższona aktywność AST była obecna u 10 dzieci (33,33%), aktywność AST w normie u 20 (66,67%).

4.17.1.8 Kreatynina (n=154) i mocznik (n=149)

Dla dodatnich przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM wartość kreatyniny powyżej normy była obecna u 11 dzieci (9,02%), a w normie u 111 (90,98%). Dla ujemnych w/w przeciwciał, kreatyninę powyżej normy stwierdzono u 1 pacjenta (3,13%), a w normie u 31 (96,88%).

Dla mocznika natomiast wykazano w przypadku przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) wartość powyżej normy u 7 dzieci (5,88%), a w normie u 112 (94,12%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgM (-), mocznik powyżej normy był obecny u 4 pacjentów (13,33%), a w normie u 26 (86,67%).

4.17.2 Charakterystyka radiologiczna (na początku hospitalizacji)

Analizując wyniki badań RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej oraz USG węzłów chłonnych, wykonanych u wybranych pacjentów w kontekście obecności lub braku przeciwciał anty-VCA EBV w klasie IgM, nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem zmian w badaniu RTG i hepatomegalii w USG a tymi przeciwciałami ($p>0,05$).

Wykazano natomiast zależność pomiędzy występowaniem przeciwciał anty-VCA EBV w klasie IgM a powiększeniem śledziony w USG jamy brzusznej i nieprawidłowym obrazem węzłów chłonnych w ocenie USG. Splenomegalia w badaniu ultrasonograficznym występowała statystycznie istotnie częściej u chorych, u których stwierdzono przeciwciała anty-VCA EBV IgM (+), w porównaniu z tymi, u których te przeciwciała były ujemne ($p=0,00698$). Dla przeciwciał anty-VCA EBV IgM (+) splenomegalię stwierdzono u 77 dzieci (89,61%), a dla przeciwciał anty-VCA EBV IgM (-) u 8 (10,39%).

Powiększone, nieregularne obwodowe węzły chłonne ze zwiększonym przepływem naczyniowym w badaniu USG statystycznie istotnie częściej stwierdzono u pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anty-VCA EBV w klasie IgM, niż u tych, u których w/w przeciwciała były ujemne ($p=0,01864$). Nieprawidłowy obraz węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono dla 37 dzieci (94,87%), u których wykazano obecność przeciwciał anty-VCA EBV IgM (+) i dla 2 (5,13%) z anty-VCA EBV IgM (-).

4.17.3 Odchylenia w badaniu przedmiotowym.

4.17.3.1 Powiększenie wątroby i śledziony.

U pacjentów, u których stwierdzono obecność dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM, hepatomegalia w badaniu przedmiotowym była obecna u 68 dzieci (83,95%), natomiast u tych, u których te przeciwciała były ujemne problem ten dotyczył 13 dzieci (16,05%). Nie wykazano jednak zależności pomiędzy hepatomegalią w badaniu a obecnością przeciwciał anty-VCA EBV IgM ($p>0,05$).

Zależność stwierdzono pomiędzy powiększeniem śledziony w badaniu przedmiotowym, a obecnością w surowicy pacjentów omawianych przeciwciał ($p=0,00073$). Splenomegalia była obecna u 78 dzieci (90,70%) z przeciwciałami anty-VCA EBV IgM (+), w porównaniu z powiększeniem śledziony u 8 dzieci (9,30%) z brakiem omawianych przeciwciał.

4.17.3.2. Obwodowe węzły chłonne

Na początku hospitalizacji bolesność powiększonych węzłów chłonnych stwierdzono u 16 pacjentów (80,00%) z dodatnimi przeciwciałami przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM i u 4 (20,00%) pacjentów z ujemnymi w/w przeciwciałami. Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anty-VCA EBV w klasie IgM przedstawiono w Tabeli 15.

Na podstawie analizy wyników badania obwodowych węzłów chłonnych nie wykazano zależności pomiędzy powiększeniem węzłów chłonnych w poszczególnych grupach a obecnością omawianych przeciwciał ($p > 0,05$).

Tabela 15. Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM

Grupa powiększonych węzłów chłonnych	anty-VCA EBV IgM dodatni		anty-VCA EBV IgM ujemny		p
	n	%	n	%	
Szyjne	119	88,64	25	17,36	0,10937
Karkowe	15	100,00	0	0,00	0,04721
Podżuchwowe	86	81,13	20	18,87	0,85901
Pachowe	26	89,66	3	10,34	0,17952
Pachwinowe	19	95,00	1	5,00	0,08437
Nadobojczykowe	3	100,00	0	0,00	0,39301
Potyliczne	5	83,33	1	16,67	0,86886
Zauszne	2	66,67	1	33,33	0,53340

4.17.3.3. Najczęściej zgłaszane objawy

Najczęściej zgłaszane objawy przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM przedstawiono w Tabeli 16. Wykazano zależność pomiędzy brakiem łaknienia na początku hospitalizacji a występowaniem przeciwciał anty-VCA EBV w klasie IgM ($p = 0,03291$). Brak łaknienia wystąpił statystycznie istotnie częściej u pacjentów, u których w surowicy stwierdzono obecność omawianych przeciwciał.

Tabela 16. Najczęściej zgłaszane objawy przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM

Objawy	anty-VCA EBV IgM dodatni		anty-VCA EBV IgM ujemny		p
	n	%	n	%	
Ból gardła	127	79,87	32	20,13	0,18648
Gorączka	126	81,82	28	18,18	0,20001
Brak łaknienia	125	82,78	26	17,22	0,03291
Trudności z przełykaniem	33	84,62	6	15,38	0,48111
Duszność	18	78,26	5	21,74	0,74708
Wysypka	32	84,21	6	15,79	0,53483
Bóle mięśniowo-stawowe	15	71,43	6	28,57	0,24799
Ból brzucha	42	76,36	13	23,64	0,31624
Ból głowy	45	73,77	16	26,23	0,08350
Apatia	91	83,49	18	16,51	0,21200
Oslabienie	105	82,68	22	17,32	0,24939
Mowa nosowa	37	88,10	5	11,90	0,16111
Obrzęk powiek	25	86,21	4	13,79	0,40989
Obrzęk twarzy	20	90,91	2	9,09	0,19347
Zapalenie spojówek	4	100,00	0	0,00	0,32250
Żółtaczka	6	85,71	1	14,29	0,73230

4.18 Porównanie obrazu klinicznego mononukleozy zakaźnej u dzieci w odniesieniu do obecności w surowicy chorych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina – Barr w klasie IgG

4.18.1 Charakterystyka laboratoryjna (na początku hospitalizacji)

4.18.1.1 Erytrocyty (n=145)

U dzieci, wśród których wykazano obecność przeciwciał anty-VCA-EBV IgG (+)³ liczbę erytrocytów poniżej normy stwierdzono u 36 chorych (27,69%), w normie u 94 (72,31%). Natomiast przy braku przeciwciał anty-VCA EBV w klasie IgG⁴ liczbę RBC poniżej normy wykazano u 2 pacjentów (13,33%), a w normie u 13 (86,67%).

4.18.1.2 Leukocyty (n=145)

Dla przeciwciał anty-VCA EBV IgG (+) liczbę leukocytów powyżej normy stwierdzono u 66 dzieci (50,77%), w normie u 61 (46,92%) a poniżej normy u 3 (2,31%). Dla przeciwciał anty-VCA EBV IgG (-): WBC powyżej normy były obecne u 10 pacjentów (66,67%), WBC w normie u 5 (33,33%), a WBC poniżej normy nie stwierdzono u żadnego pacjenta.

³ anty-VCA EBV IgG \geq 20 AU/ml

⁴ anty-VCA EBV IgG < 20 AU/ml

4.18.1.3 Płytki krwi (n=145)

U chorych, u których stwierdzono obecność opisywanych przeciwciał w klasie IgG: liczbę PLT powyżej normy stwierdzono u 10 pacjentów (7,69%), w normie u 103 (79,23%) a poniżej normy u 17 dzieci (13,08%). Natomiast dla przeciwciał anti-VCA EBV IgG (-): PLT powyżej normy nie stwierdzono u żadnego dziecka, w normie u 14 (93,33%), a PLT poniżej normy u 1 chorego (6,67%).

4.18.1.4 Hemoglobina (n=143)

Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgG (+) wartość hemoglobiny poniżej normy stwierdzono u 24 dzieci (16,75%), a w normie u 104 (81,25%). Dla braku w/w przeciwciał HGB poniżej normy nie wykazano u nikogo z pacjentów, a HGB w normie stwierdzono u 15 dzieci (100,00%).

4.18.1.5 Białko C-reaktywne (n=129)

Wartość białka CRP powyżej normy potwierdzono u 77 dzieci, co stanowi 66,38% pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-VCA EBV w klasie IgG. Dla ujemnych w/w przeciwciał CRP powyżej normy wykazano u 10 pacjentów (76,92%).

4.18.1.6 Aminotransferaza alaninowa (n=139)

U chorych, u których stwierdzono obecność dodatnich przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG aktywność ALT powyżej normy wykazano u 75 pacjentów (59,06%), a w normie u 52 (40,94%). Dla ujemnych przeciwciał, podwyższoną aktywność ALT stwierdzono u 5 dzieci (41,67%), aktywność ALT w normie u 7 (58,33%).

4.18.1.7 Aminotransferaza asparaginowa (n=139)

Aktywność AST (dla dodatnich przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG) powyżej normy stwierdzono u 78 pacjentów (61,42%), w normie u 49 (38,58%). Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgG (-) podwyższoną aktywność AST wykazano u 5 dzieci (41,67%), natomiast aktywność AST w normie u 7 (58,33%).

4.18.1.8 Kreatynina (n=138) i mocznik (n=133)

Wartość kreatyniny powyżej normy potwierdzono u 11 dzieci, co stanowi 8,80% pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-VCA EBV w klasie IgG. Dla ujemnych w/w przeciwciał kreatyniny powyżej normy nie stwierdzono u żadnego z chorych.

Dla mocznika wartości powyżej normy stwierdzono u 10 dzieci (8,13%), u których jednocześnie wykazano obecność w surowicy opisywanych przeciwciał. Dla przeciwciał anti-VCA EBV IgG (-) mocznika powyżej nie stwierdzono u żadnego pacjenta.

4.18.2 Charakterystyka radiologiczna

Analizując wyniki badań RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej i węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy chorych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem zmian w powyższych badaniach a opisywanymi przeciwciałami ($p>0,05$).

4.18.3 Odchylenia w badaniu przedmiotowym.

4.18.3.1 Powiększenie wątroby i śledziona

U chorych, u których stwierdzono obecność dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG, hepatomegalia w badaniu przedmiotowym występowała u 64 (87,67%), natomiast u tych, u których przeciwciała te były ujemne w 9 przypadkach (12,33%). Splenomegalia była obecna u 70 dzieci (90,91%) z przeciwciałami anti-VCA EBV IgG (+) i u 7 dzieci (9,09%) z anti-VCA EBV IgG(-).

Nie wykazano zależności pomiędzy hepatomegalią i splenomegalią w badaniu a obecnością opisywanych przeciwciał w surowicy chorych ($p>0,05$).

4.18.3.2. Obwodowe węzły chłonne

Bolesność powiększonych węzłów chłonnych stwierdzono u 16 dzieci (88,89%), u których wykazano obecność przeciwciał anti-VCA EBV IgG(+) i u 2 (11,11%) z brakiem w/w przeciwciał. Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG przedstawiono w Tabeli 17.

Na podstawie analizy wyników badania obwodowych węzłów chłonnych nie wykazano zależności pomiędzy powiększeniem węzłów chłonnych w poszczególnych grupach a obecnością omawianych przeciwciał ($p>0,05$).

Tabela 17. Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG

Grupa powiększonych węzłów chłonnych	anty-VCA EBV IgG dodatni		anty-VCA EBV IgG ujemny		p
	n	%	n	%	
	Szyjne	115	90,55	12	
Karkowe	11	78,57	3	21,43	0,14467
Podżuchwowe	85	90,43	9	9,57	0,73699
Pachowe	25	92,59	2	7,41	0,59518
Pachwinowe	18	94,74	1	5,26	0,44578
Nadobojczykowe	2	100,00	0	0,00	0,63122
Potyliczne	5	83,33	1	16,67	0,59336
Zauszne	2	100,00	0	0,00	0,63122

4.18.3.3. Najczęściej zgłaszane objawy

Najczęściej zgłaszane objawy przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności w surowicy chorych przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG przedstawiono w Tabeli 18.

Wykazano zależność pomiędzy bólem głowy a występowaniem przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG ($p=0,04196$). Ból głowy wystąpił statystycznie istotnie częściej u pacjentów, u których w surowicy potwierdzono obecność przeciwciał anti-VCA EBV IgG (+).

Tabela 18. Najczęściej zgłaszane objawy przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG

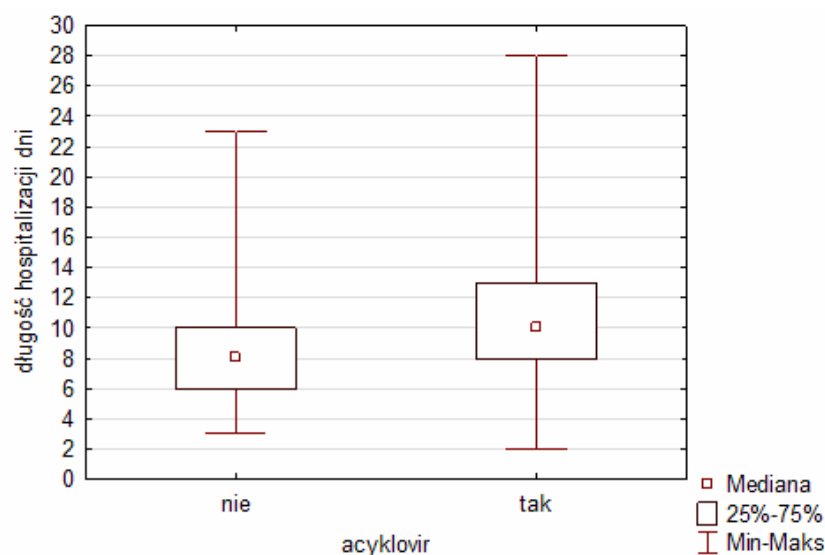
Objawy	anty-VCA EBV IgG dodatni		anty-VCA EBV IgG ujemny		p
	n	%	n	%	
	Ból gardła	125	89,29	15	
Gorączka	121	88,97	15	11,03	0,24509
Brak łaknienia	119	89,47	14	10,53	0,69077
Trudności z przełykaniem	33	94,29	2	5,71	0,31476
Duszność	18	90,00	2	10,00	0,97412
Wysypka	27	81,82	6	18,18	0,08558
Bóle mięśniowo-stawowe	18	90,00	2	10,00	0,97412
Ból brzucha	49	93,45	4	7,55	0,42424
Ból głowy	53	96,36	2	3,64	0,04196
Apatia	83	86,46	13	13,54	0,06664
Oslabienie	100	87,72	14	12,28	0,12212
Mowa nosowa	37	94,87	2	5,13	0,22181
Obrzęk powiek	23	88,46	3	11,54	0,80433
Obrzęk twarzy	16	80,00	4	20,00	0,11946
Zapalenie spojówek	3	100,00	0	0,00	0,55524
Żółtaczka	7	100,00	0	0,00	

4.19. Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji

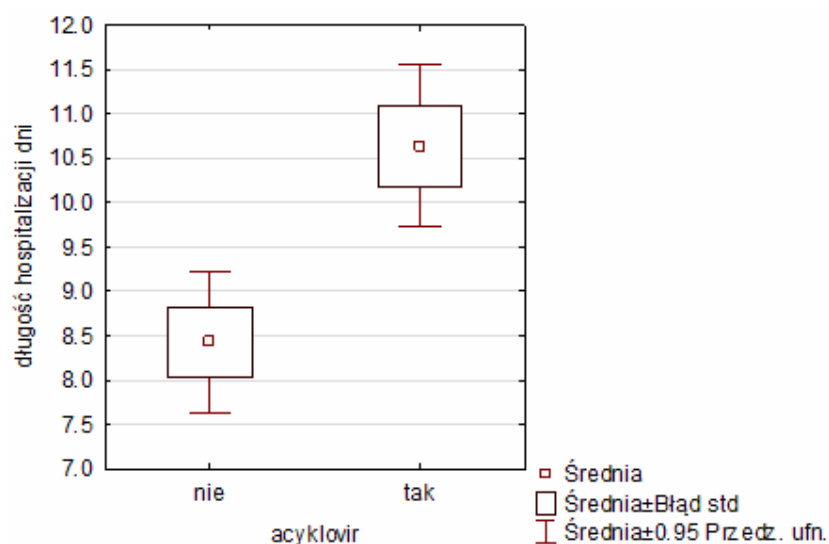
Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji przedstawiono poniżej na

Ryc. 45 i 46. Na podstawie analizy uzyskanych wyników wykazano, że istnieje zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem, a długością hospitalizacji chorych na MZ. W badanej grupie chorych u osób leczonych acyklowirem hospitalizacja była statystycznie istotnie dłuższa niż u nieleczonych ($p=0,000166$).

Wśród 99 dzieci leczonych acyklowirem, długość hospitalizacji wynosiła od 2 do 28 dni (Mediana= 10 dni). Średnia długość hospitalizacji: $10,64 \pm 4,55$ dni. W grupie 82 dzieci nieleczonych acyklowirem, hospitalizacja trwała od 3 do 23 dni (Mediana= 8 dni), a jej średnia długość wyniosła $8,43 \pm 3,58$ dni.



Ryc. 45. Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji (A)



Ryc. 46. Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji (B)

4.20. Charakterystyka laboratoryjna i serologiczna grupy leczonej i nieleczonej acyklowirem

Charakterystykę laboratoryjną i serologiczną pacjentów, w zależności od stosowania leczenia przeciwwirusowego przedstawiono w Tabelach 19 i 20.

Tabela 19. Charakterystyka laboratoryjna i serologiczna pacjentów nieleczonych acyklowirem

Parametr	N	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Zakres
* RBC 10 ⁶ /μl	81	4,61	4,62	0,46	2,82-5,71
* WBC 10 ³ /μl	81	11,50	12,11	5,69	1,90-32,70
* PLT 10 ³ /μl	80	207,00	229,51	96,50	93,00-588,00
* HGB g/dl	81	12,90	12,92	1,42	9,90-16,50
** RBC 10 ⁶ /μl	53	4,48	4,49	0,49	3,60-5,56
** WBC 10 ³ /μl	53	8,30	8,44	3,24	1,90-17,40
** PLT 10 ³ /μl	53	230,00	249,26	109,60	81,00-557,00
** HGB g/dl	53	12,50	12,50	1,39	9,70-15,90
* CRP mg/dl	61	0,90	2,28	3,32	0,33-13,39
** CRP mg/dl	20	0,99	1,72	1,47	0,50-4,90
* ALT U/l	80	27,00	69,41	104,09	8,00-707
** ALT U/l	14	80,00	87,79	52,00	16,00-168,00
* AST U/l	80	41,00	66,45	75,19	13,00-550,00
** AST U/l	14	65,00	70,36	38,59	24,00-160,00
* UREA mg/dl	73	20,40	21,02	6,77	8,80-44,20
*CREA mg/dl	77	0,70	0,69	0,22	0,12-1,57
* VCA-EBV IgG IU/ml	62	97,24	96,91	59,40	5,90,204,00
* VCA-EBV IgM IU/ml	74	63,55	84,16	67,53	1,80- 282,80

* początek hospitalizacji

** koniec hospitalizacji

Tabela 20. Charakterystyka laboratoryjna i serologiczna pacjentów leczonych acyklowirem

Parametr	N	Mediana	Średnia	Odchylenie standardowe	Zakres
* RBC 10 ⁶ /μl	98	4,43	4,43	0,43	3,45-5,57
* WBC 10 ³ /μl	98	12,81	13,51	6,55	2,87-41,10
* PLT 10 ³ /μl	98	222,50	241,52	92,26	81,00-615,00
* HGB g/dl	98	12,20	12,30	1,43	8,80-16,20
** RBC 10 ⁶ /μl	85	4,35	4,38	0,38	3,40-5,34
** WBC 10 ³ /μl	84	8,40	8,85	3,49	1,80-18,90
** PLT 10 ³ /μl	85	307,00	310,02	112,77	94,00-725,00
** HGB g/dl	85	11,90	12,13	1,72	9,70-15,00
* CRP mg/dl	94	1,03	2,45	3,18	0,27-19,80
** CRP mg/dl	75	0,50	0,87	0,88	0,30-4,44
* ALT U/l	96	53,00	98,83	109,29	8,00-478,00
** ALT U/l	60	51,00	62,35	44,62	11,00-210,00
* AST U/l	96	49,50	80,15	72,54	14,00-395,00
** AST U/l	59	39,00	44,17	18,67	21,00-91,00
* UREA mg/dl	89	19,80	20,78	7,73	7,00-49,00
*CREA mg/dl	90	0,49	0,57	0,23	0,19-1,30
* VCA-EBV IgG IU/ml	85	95,52	99,32	62,05	3,17-275,99
* VCA-EBV IgM IU/ml	92	78,77	83,49	57,98	1,06-264,28

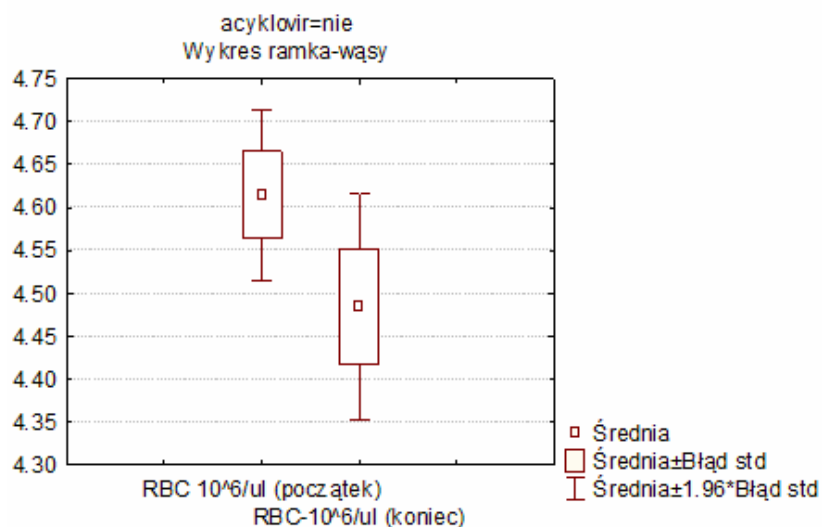
* początek hospitalizacji

** koniec hospitalizacji

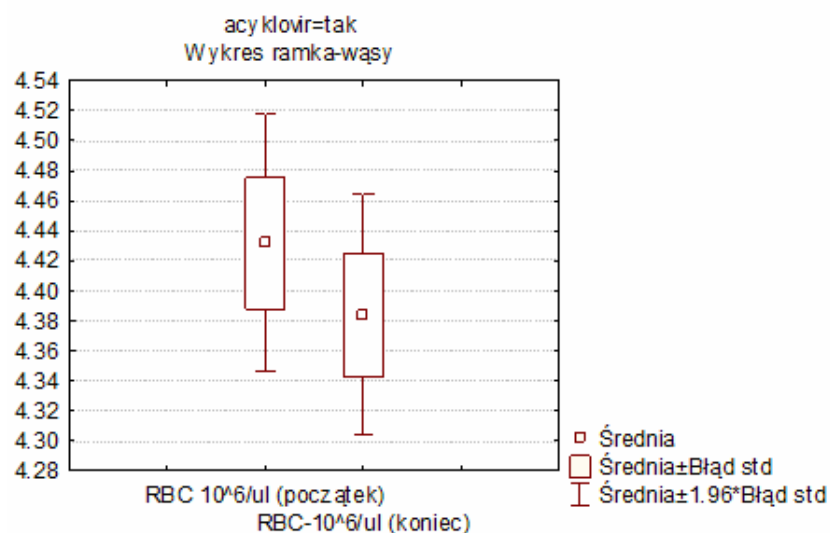
4.20.1 Analiza parametrów morfologicznych i biochemicznych krwi na początku i na końcu hospitalizacji w zależności od leczenia acyklowirem (test kolejności par Wilcoxon).

4.20.1.1 Erytrocyty

Analizując liczbę RBC pomiędzy początkiem i końcem hospitalizacji w obu grupach chorych (Ryc. 47 i 48) uzyskano zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem a obniżeniem się liczby RBC na koniec hospitalizacji. Opisywana zależność jest statystycznie istotnie większa w grupie nieleczonej ($p=0,010497$).



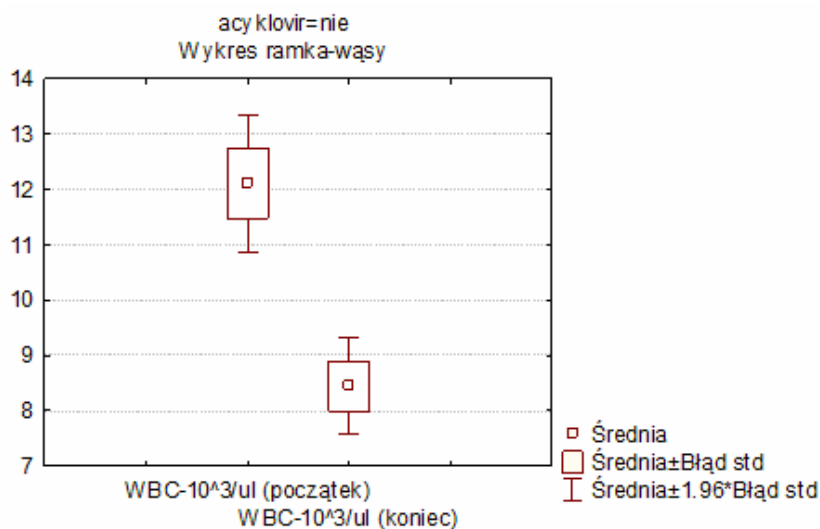
Ryc. 47. Zestawienie liczby erytrocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



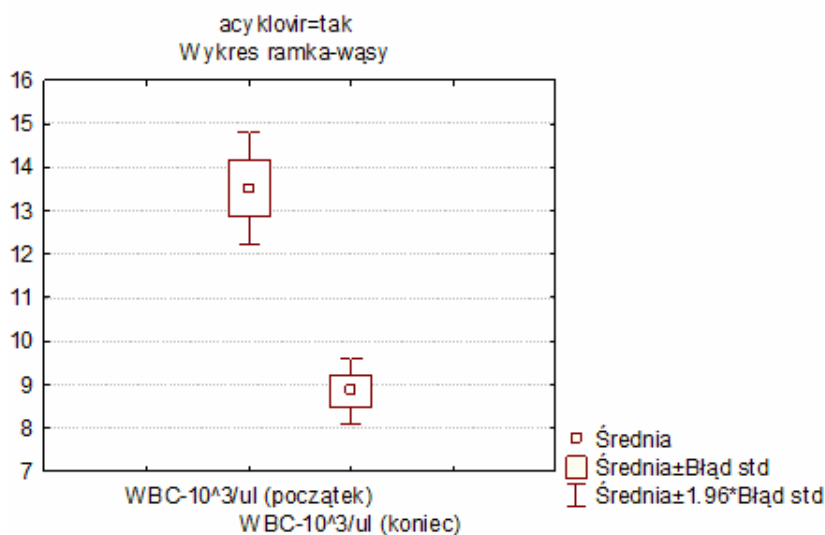
Ryc. 48. Zestawienie liczby erytrocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.20.1.2 Leukocyty (Ryc. 49 i 50)

Wykazano zależność pomiędzy liczbą WBC na początku i na końcu hospitalizacji a zastosowaniem leczenia przeciwwirusowego. Zarówno w grupie nieleczonej ($p=0,000000$) jak i leczonej ($p=0,000000$) acyklowirem obserwowano statystycznie istotny spadek WBC na zakończenie hospitalizacji i był on (nieznacznie) większy wśród dzieci leczonych.



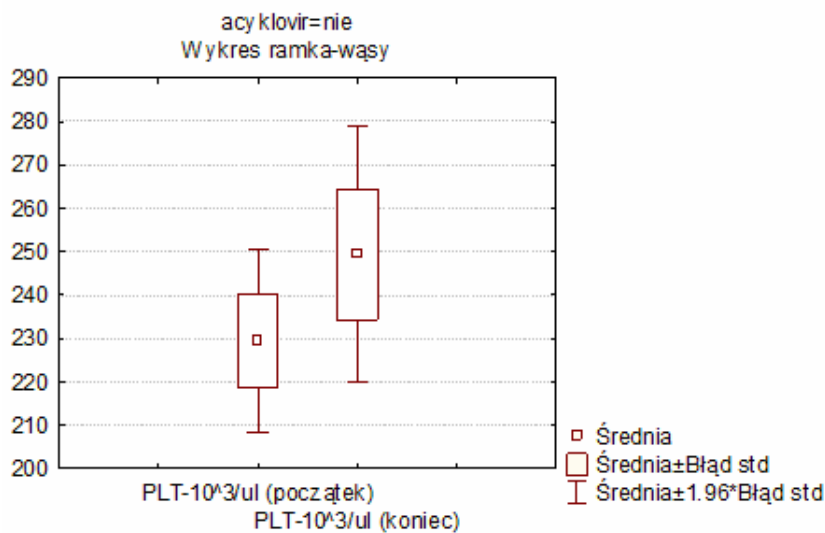
Ryc. 49. Zestawienie liczby leukocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



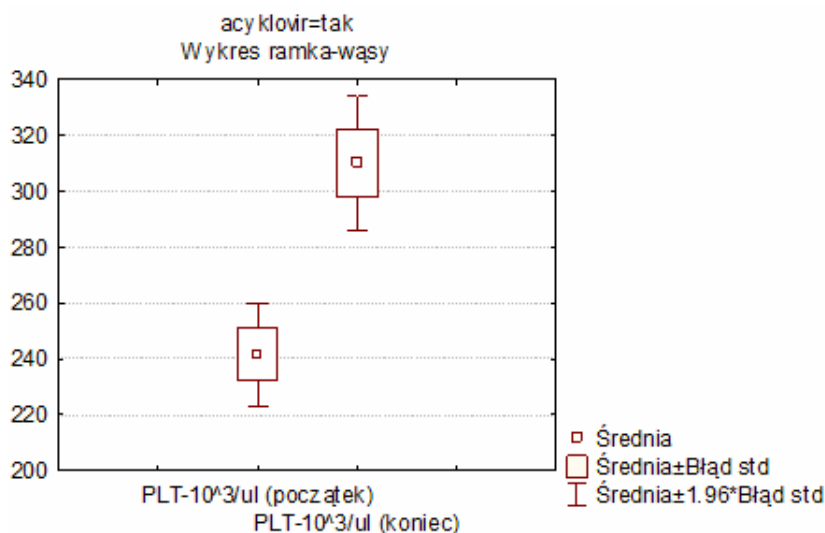
Ryc. 50. Zestawienie liczby leukocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.20.1.3 Płytki krwi

Analizując liczbę PLT pomiędzy początkiem i końcem hospitalizacji w obu grupach pacjentów (Ryc. 51 i 52) uzyskano zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem a wzrostem PLT na zakończenie leczenia szpitalnego i jest ona statystycznie istotnie większa w grupie leczonej ($p=0,000000$).



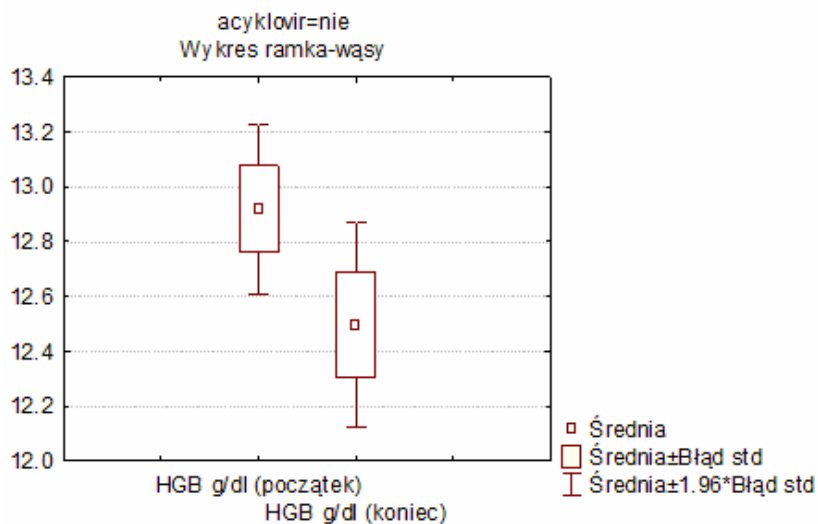
Ryc. 51. Zestawienie liczby płytek krwi na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



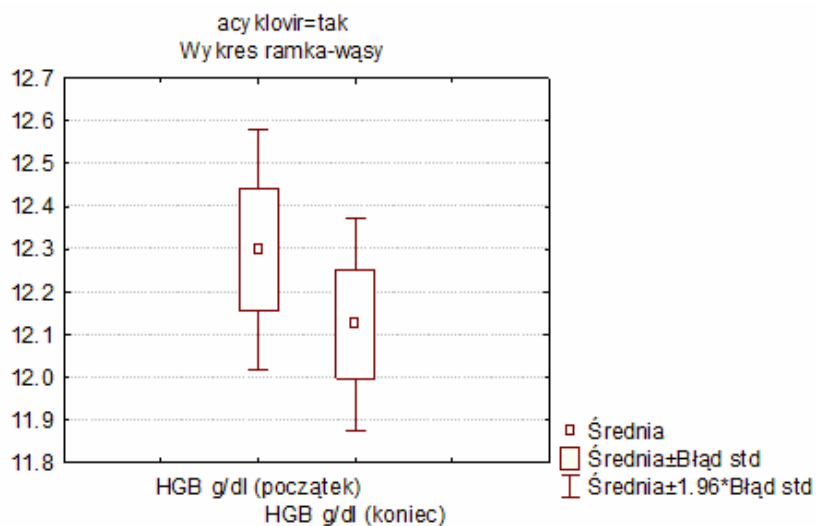
Ryc. 52. Zestawienie liczby płytek krwi na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.20.1.4 Hemoglobina

Wykazano zależność pomiędzy wartością HGB na początku i na końcu hospitalizacji a zastosowaniem leczenia acyklowirem (Ryc. 53 i 54). Spadek HGB na zakończenie leczenia szpitalnego był statystycznie istotnie większy w grupie nieleczonej ($p=0,003450$).



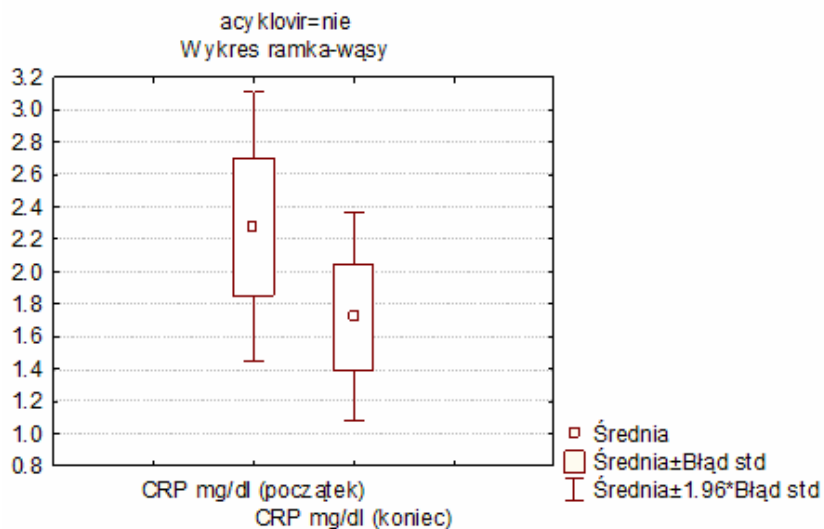
Ryc. 53. Zestawienie wartości hemoglobiny na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



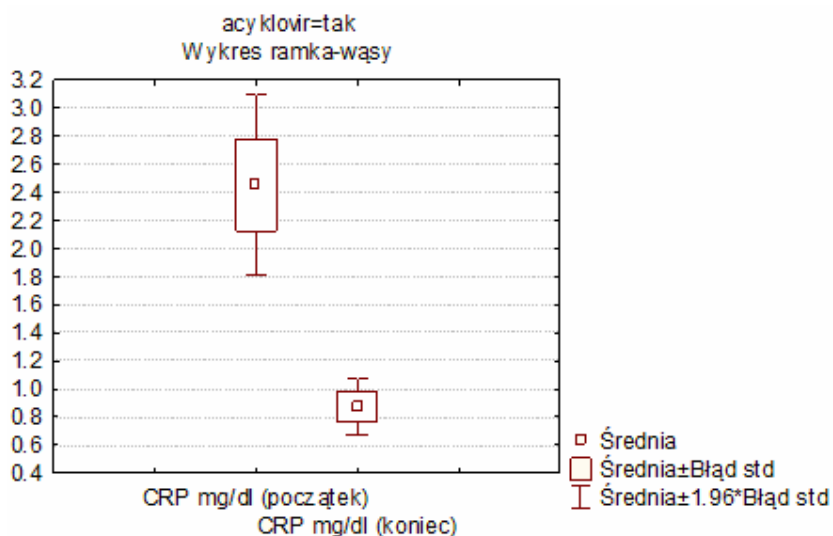
Ryc. 54. Zestawienie wartości hemoglobiny na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.20.1.5 Białko C-reaktywne

Wykazano zależność pomiędzy wartością CRP na początku i na końcu hospitalizacji (Ryc. 55 i 56) a zastosowaniem leczenia przeciwwirusowego. Zarówno w grupie nielezionej ($p=0,001285$), jak i lezionej ($p=0,000000$) acyklowirem obserwowano statystycznie istotny spadek CRP i był on większy wśród dzieci leczonych.



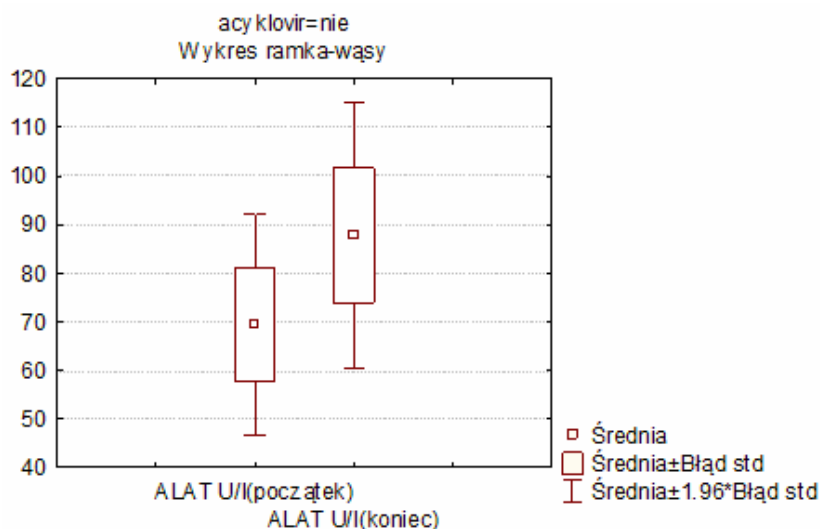
Ryc. 55. Zestawienie wartości CRP na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



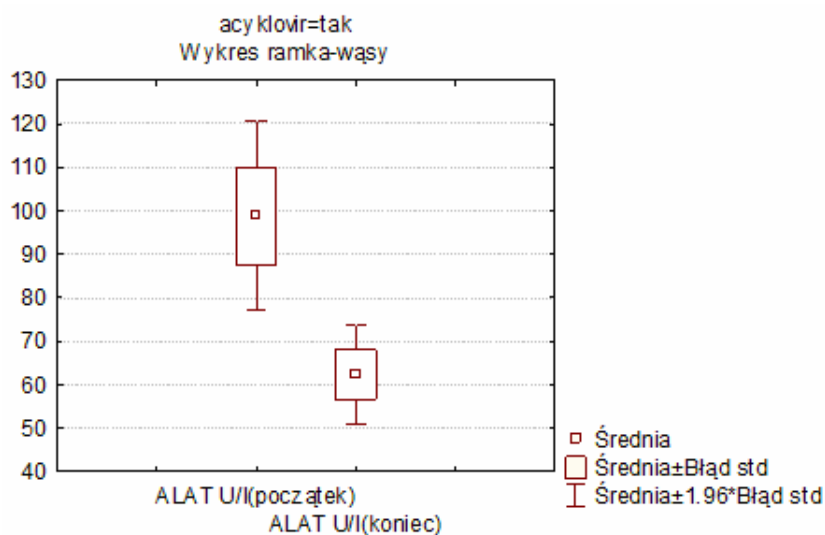
Ryc. 56. Zestawienie wartości CRP na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.20.1.6 Aminotransferaza alaninowa

Analizując aktywność ALT pomiędzy początkiem i końcem hospitalizacji w obu grupach pacjentów (Ryc. 57 i 58), uzyskano zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem a zmianą aktywności ALT na zakończenie hospitalizacji. Dla dzieci nieleczonych aktywność ALT na koniec hospitalizacji statystycznie istotnie wzrosła ($p=0,035456$), a dla grupy leczonej istotnie zmalała ($p=0,000000$).



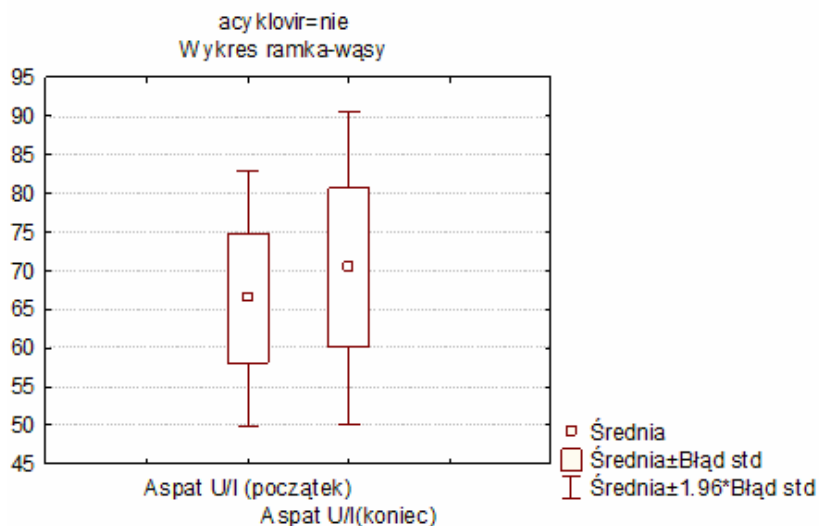
Ryc. 57. Zestawienie aktywności aminotransferazy alaninowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



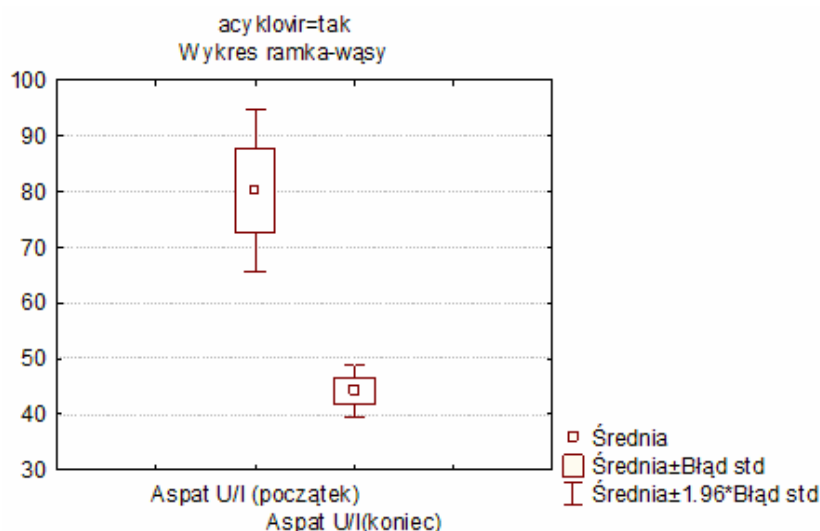
Ryc. 58. Zestawienie aktywności aminotransferazy alaninowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.20.1.7 Aminotransferaza asparaginowa

Analizując aktywność AST pomiędzy początkiem i końcem hospitalizacji w obu grupach pacjentów (Ryc. 59 i 60) uzyskano zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem a zmianą aktywności AST. Dla dzieci nieleczonych acyklowirem aktywność AST statystycznie istotnie wzrosła ($p=0,014354$), a dla grupy leczonej istotnie zmalała ($p=0,000000$).



Ryc. 59. Zestawienie aktywności aminotransferazy asparaginowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem



Ryc. 60. Zestawienie aktywności aminotransferazy asparaginowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem

4.21. Wyniki ankiety dotyczącej jakości życia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej

Okres obserwacji pacjentów, którzy uzupełnili ankietę, wynosił 6 miesięcy-8 lat od momentu zakończenia hospitalizacji. Podczas hospitalizacji pacjenci byli w wieku od 4 do 17 lat, a w chwili uzupełniania ankiety od 5 do 24 lat (dziewięcioro było pełnoletnich). W przypadku dzieci młodszych, ankietę po uprzednim wyrażeniu zgody uzupełniali rodzice.

Jednym z głównych założeń badania ankietowego było uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy leczenie przeciwwirusowe w ostrej fazie zakażenia EBV ma wpływ na wystąpienie odległych powikłań, takich jak na przykład elementy zespołu przewlekłego zmęczenia. Wykazano zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem a występowaniem przewlekłego bólu głowy ($p=0,1453$). Wśród pacjentów nieleczonych (grupa II) przewlekły ból głowy był obecny u 4 dzieci (66,67%), a w grupie I u 2 (13,33%). W grupie I przewlekły ból gardła wystąpił u 3 chorych (20%), nie zaobserwowano tego problemu w grupie II. Przewlekłe zmęczenie zgłosiło 5 osób (83,33%) z grupy II i 7 chorych (46,67%) z grupy I. Występowanie przewlekłego bólu brzucha odnotowano u jednego dziecka (6,67%) z grupy I i 2 chorych (33,33%) z grupy II. Przewlekła gorączka lub stan podgorączkowy dotyczył 2 pacjentów (13,33%) z grupy leczonej acyklowirem. Kolejny problem stanowiła przewlekła limfadenopatia i została stwierdzona u 2 pacjentów (33,33%) z grupy II i 4 (26,67%) z grupy I. Bóle mięśni i stawów zgłosiło 4 chorych (66,67%) z grupy II i 4 (26,67%) z grupy I. Problem nawracających infekcji dotyczył 5 pacjentów (33,33%) z grupy, która otrzymała leczenie przeciwwirusowe. Rozdrażnienie wystąpiło u 3 dzieci (50%) z grupy II, problem ten nie był stwierdzany w grupie I. Trudności z koncentracją uwagi wystąpiły u 4 chorych (66,67%) z grupy II i u 7 pacjentów (46,67%) z grupy I. Nie wykazano zależności pomiędzy leczeniem acyklowirem a występowaniem: przewlekłego bólu gardła, brzucha, mięśni i stawów, limfadenopatii, gorączki lub stanów podgorączkowych, przewlekłego zmęczenia i trudności z koncentracją uwagi ($p>0,05$). Wykazano zależność pomiędzy zastosowaniem leczenia przeciwwirusowego w ostrej fazie choroby, a rozdrażnieniem ($p=0,00310$). Dolegliwości takie jak: przewlekły ból głowy u 6 (28,57%) z 21 ankietowanych dzieci, przewlekły ból gardła u 3 (14,29%), zmęczenie u 12 (57,14%), nawracające infekcje u 5 (23,81%), problemy z koncentracją uwagi u 11 (52,38%) występowały najczęściej do roku od przechorowania MZ.

4.22 Przypadki kliniczne:

Poniżej przedstawiono opis dziewięciu przypadków klinicznych (wybranych spośród omawianej grupy pacjentów) w celu zobrazowania różnorodnego przebiegu mononukleozy zakaźnej i jej możliwych powikłań w populacji dziecięcej.

PRZYPADEK I

Ostre zapalenie wątroby i nerek w przebiegu zakażenia EBV powikłane zespołem Stevensa-Johnsona

Chłopiec 4,5-letni z rozpoznaniem zespołem Dandy-Walkera i padaczką został przekazany do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z Oddziału Dziecięcego Szpitala Powiatowego z podejrzeniem neuroinfekcji, w przebiegu potwierdzonej serologicznie mononukleozy zakaźnej. Dobę przed przekazaniem u chłopca wystąpiła apatia, zmiana zachowania, przymusowe ułożenie głowy.

W chwili przyjęcia do Kliniki stan dziecka oceniono jako średnio ciężki. Z odchyień w badaniu przedmiotowym stwierdzono: zaostrzony szmer płucny, skurczowy szmer nad sercem, wątrobę powiększoną na ok. 2 cm poniżej łuku żebrowego, na skórze twarzy i szyi pojedyncze wybroczyny, na tułowiu zlewającą się wysypkę drobnoplamisto-grudkową, powiększone węzły chłonne w okolicy szyjnej, podżuchwowej, pachowej i pachwinowej. Objawy oponowe były trudne do oceny z uwagi na zachowanie dziecka (niepokojny, pobudzony, kontakt utrudniony, zachowania autoagresyjne). W badaniu zwracały uwagę obrzęki obwodowe głównie w obrębie kończyn dolnych, okolicy lędźwiowo-krzyżowej i twarzy.

Z uwagi na podejrzenie neuroinfekcji wykonano badanie KT głowy, w którym poza dyskretnym poszerzeniem przestrzeni płynowych na sklepiściach mózgowia i cechach zespołu Dandy-Walkera nie stwierdzono nieprawidłowości. Ze względu na zachowanie pacjenta, mimo kilku prób, nie udało się wykonać nakłucia lędźwiowego i uzyskać płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) do badania. Na podstawie wyników posiewów mikrobiologicznych wykluczono zakażenie bakteryjne.

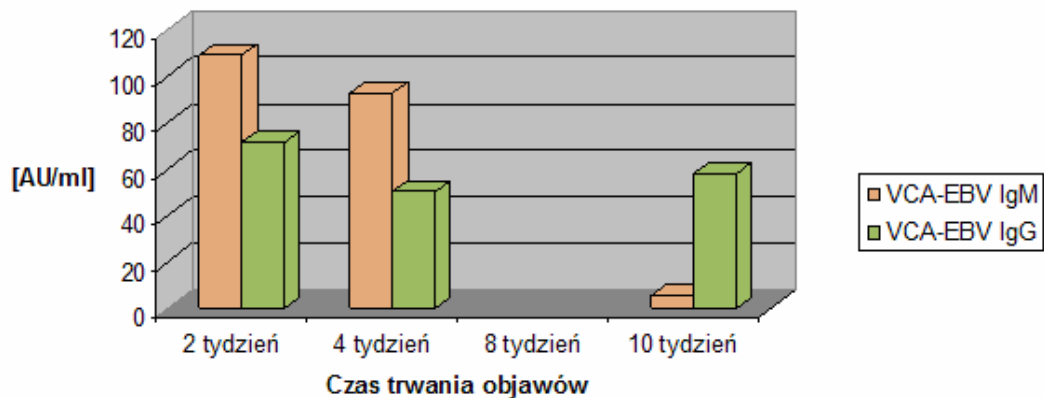
Zastosowano dożylną antybiotykoterapię, leczenie przeciwwirusowe i objawowe. Z uwagi na pogarszające się parametry morfologii krwi i koagulologii pacjent wymagał przetoczenia preparatów krwiopochodnych.

W badaniu serologicznym potwierdzono świeże zakażenie EBV, w drugim oznaczeniu uzyskano zmniejszające się miano przeciwciał w obu klasach. Wynik ilościowego badania EBV-DNA poniżej linii odcięcia. Z uwagi na wywiad rodzinny, obciążony w kierunku chorób układowych, poszerzono diagnostykę o badanie autoprzeciwciał uzyskując wynik ujemny (ANA, pANCA, cANCA, *liver profile*)

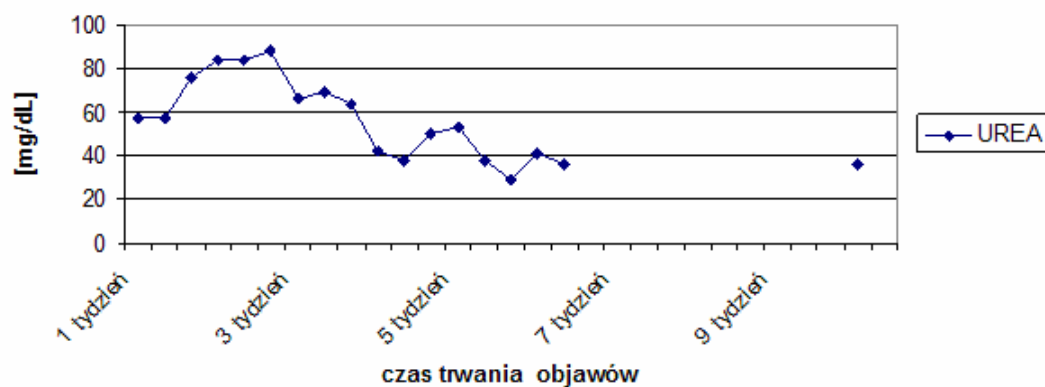
Ze względu na towarzyszącą oligurię włączono intensywne leczenie diuretyczne (Furosemid, Spironolakton). Po kilkudniowym okresie poprawy stanu klinicznego i normalizacji parametrów laboratoryjnych ponownie pojawiła się gorączka, oliguria, nasilenie wysypki, brak łaknienia. Od 13 doby hospitalizacji, poza skórą, zmiany zaczęły się pojawiać również na błonach śluzowych jamy ustnej i ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Początkowo sądzono, że wyżej opisywane zmiany mają charakter rumienia toksyczno-alergicznego w przebiegu leczenia mononukleozy zakaźnej i wdrożono glikokortykosteroidy. Ostatecznie rozpoznano zespół Stevensa-Johnsona, który wystąpił po zwiększeniu dawki lamotryginy (ze względu na lekooporną padaczkę chłopiec był leczony kwasem walproinowym, lamotryginą i levetiracetamem). Po odstawieniu lamotryginy uzyskano poprawę stanu skóry i błon śluzowych. W piątym tygodniu hospitalizacji wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na ostre zapalenie wątroby w przebiegu zakażenia EBV. Ze względu na utrzymujący się w USG obraz wzmożonej echogeniczności miąższu i kory nerek oraz białkomocz, w kolejnych badaniach ogólnych moczu i po konsultacji nefrologicznej włączono do leczenia inhibitor konwertazy angiotensyny. Po uzyskaniu obniżenia aktywności aminotransferaz i poprawy funkcji nerek, pacjenta zwolniono do domu z zaleceniem cotygodniowej kontroli badań w warunkach ambulatoryjnych. Przy próbie odstawienia acyklowiru doszło do ponownego wzrostu aminotransferaz. Ostatecznie lek odstawiono po 12 tygodniach leczenia od momentu wypisania pacjenta do domu.

Po czterech tygodniach chłopiec został przyjęty ponownie celem wykonania kontrolnych badań radiologicznych i laboratoryjnych. Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono poprawę. Aktualnie dziecko przebywa pod opieką Poradni Chorób Zakaźnych, a laboratoryjne wykładniki zapalenia wątroby i nerek ulegają stopniowej normalizacji.

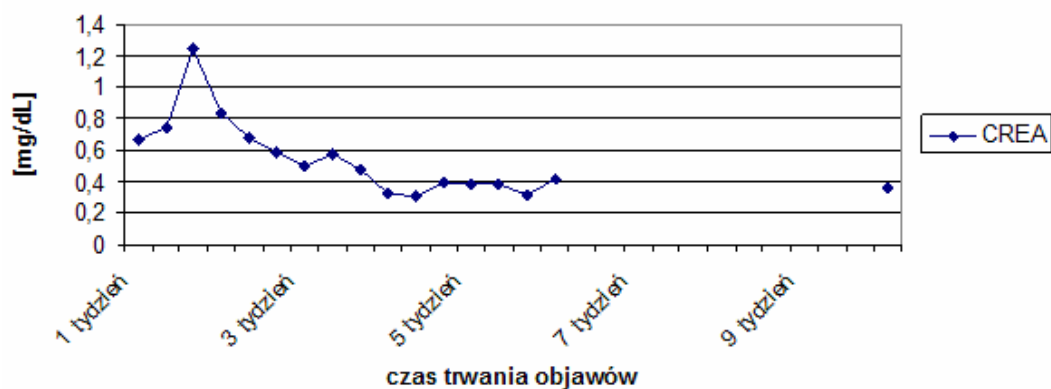
Poniżej na wykresach (Ryc. 61-64) przedstawiono wybrane parametry serologiczne i biochemiczne, ilustrujące przebieg zapalenia wątroby i nerek o etiologii EBV.



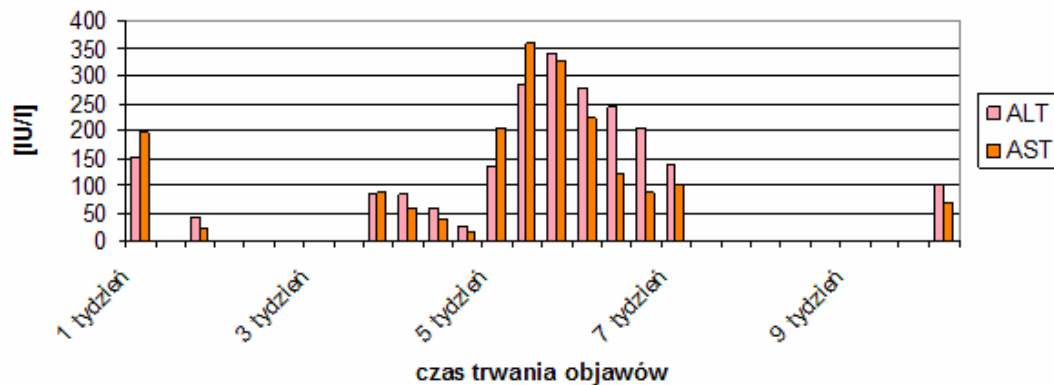
Ryc. 61. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek I)



Ryc. 62. Oznaczenia mocznika w przebiegu zapalenia nerek o etiologii EBV (przypadek I)



Ryc. 63. Oznaczenia kreatyniny w przebiegu zapalenia nerek o etiologii EBV (przypadek I)



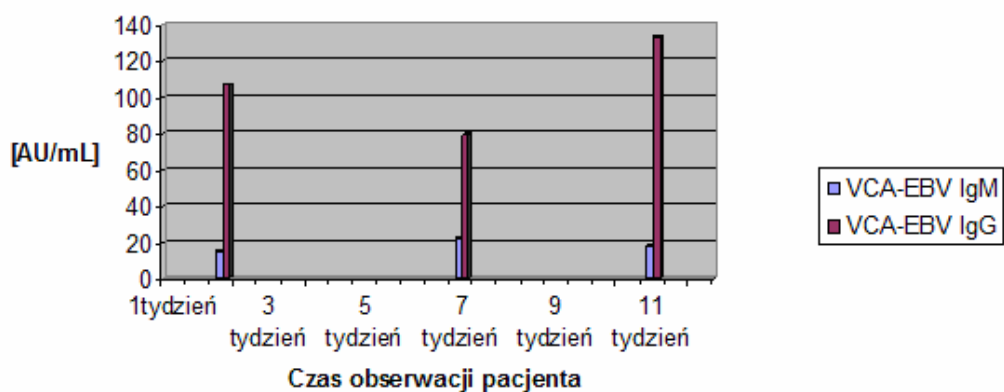
Ryc. 64. Oznaczenia aktywności ALT i AST w przebiegu zapalenia wątroby o etiologii EBV (przypadek I)

PRZYPADK II

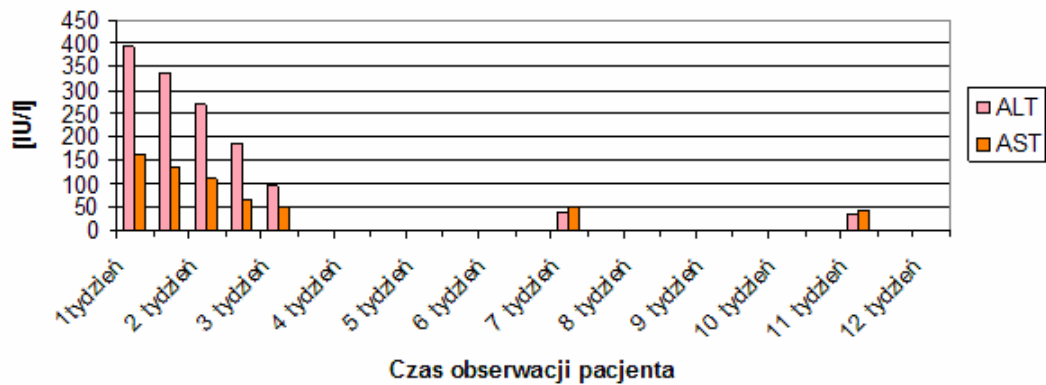
Hiperbilirubinemia i zapalenie wątroby o etiologii EBV

Trzyletni chłopiec został przyjęty do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu zażółcenia powłok skórnych i twardówek. Z wywiadu: od około 1,5 tygodnia przed przyjęciem na oddział u dziecka występowała infekcja dróg oddechowych, leczona ambulatoryjnie (Bactrim, Isoprinosine, Hydrocortison, Nurofen); od czterech dni gorączka; od dwóch zażółcenie powłok skórnych i twardówek; dodatkowo odbarwione stolce i ciemny moczu. Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta oszacowano jako dość dobry. Skóra i twardówki były zażółcone, nie stwierdzono wybroczyn. Gardło zaczerwienione, migdałki podniebienne powiększone, rozpulchnione, bez nalotów. Węzły chłonne powiększone w okolicy szyjnej i pachwinowej. Brzuch lekko wzdęty, niebolesny, narządy miękkie niepowiększone. Objawy otrzewnowe ujemne. Objawy oponowe ujemne. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki wykluczono zakażenie wirusami HAV, HBV, HCV, CMV, pasożytami *Toksoplazma* i *Toksocara*. Na podstawie badań serologicznych potwierdzono zakażenie wirusem EBV (IgM ujemne, IgG dodatnie). W USG jamy brzusznej z odchyłen opisano podwyższoną echogeniczność wątroby. Nie uzyskano zgody rodziców na leczenie acyklowirem. Po uzyskaniu poprawy klinicznej i w badaniach laboratoryjnych dziecko zwolniono do domu. Chłopca ponownie przyjęto do Kliniki po czterech tygodniach celem monitorowania procesu leczenia. Kilka dni przed hospitalizacją zgłaszał bóle brzucha i dwukrotnie oddał odbarwiony stolec z obecnością śluzu i krwi. Wykluczono zakażenie *Salmonella*, *Schigella*, *Yersinia*, patogennym *E.coli*. W kontrolnym USG jamy brzusznej opisano powiększone węzły chłonne w śródbrzuszu. Na podstawie badania serologicznego stwierdzono dodatnie przeciwciała przeciw antygenowi

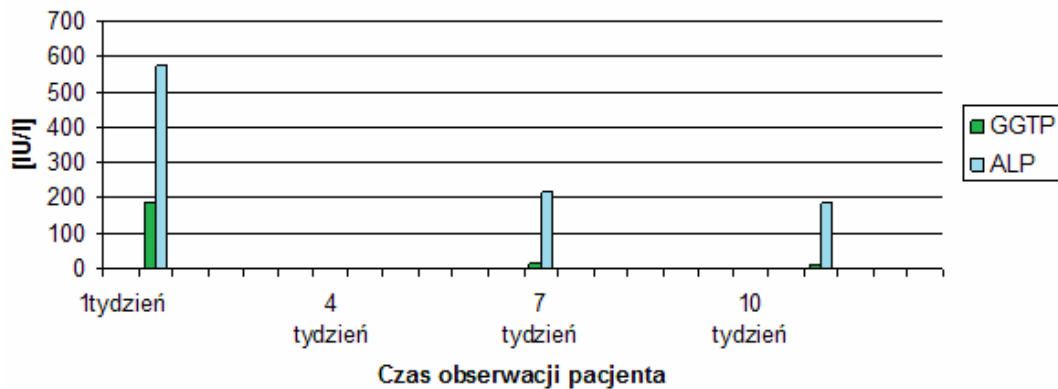
kapsydowemu wirusa Epsteina-Barr w obu klasach, wynik EBV-DNA we krwi był ujemny. Ze względu na brak poprawy i wystąpienie objawów dodatkowych, jak i dodatnie wyniki badań serologicznych do leczenia włączono acyklowir na 14 dni (za zgodą rodziców). Po czterech tygodniach wykonano kontrolne badania radiologiczne i laboratoryjne, w których uzyskano poprawę w porównaniu z wynikami z pierwszej i drugiej hospitalizacji. Poniżej (Ryc. 65-68) przedstawiono wybrane parametry serologiczne i biochemiczne, ilustrujące przebieg zapalenia wątroby i hiperbilirubinemii podczas zakażenia wirusem Epsteina-Barr.



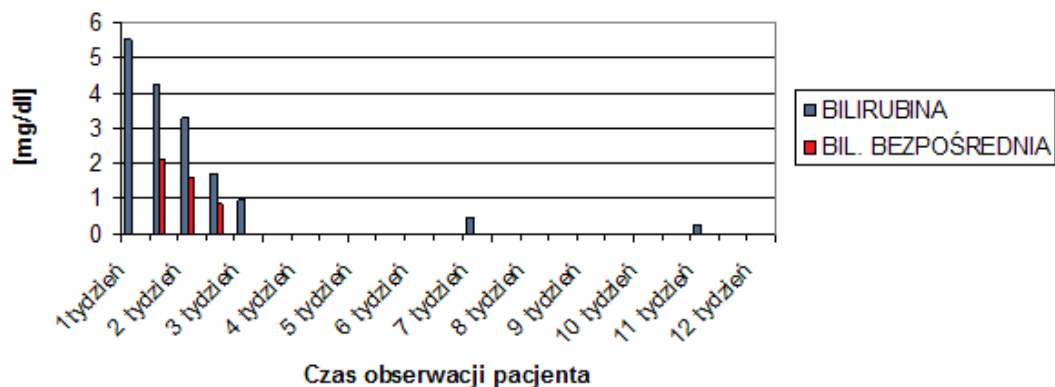
Ryc. 65. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek II)



Ryc. 66. Oznaczenia aktywności ALT i AST w przebiegu zapalenia wątroby o etiologii EBV (przypadek II)



Ryc. 67. Oznaczenia GGTP i ALP u pacjenta z hiperbilirubinemią i zapaleniem wątroby o etiologii EBV (przypadek II)



Ryc. 68. Oznaczenia wartości bilirubiny całkowitej i bezpośredniej u pacjenta hiperbilirubinemią i zapaleniem wątroby o etiologii EBV (przypadek II)

PRZYPADEK III

Rumień toksyczno alergiczny jako powikłanie leczenia mononukleozy zakaźnej.

Dziewczynka (4,5 l.) została przyjęta do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z podejrzeniem MZ. Od około 2 tygodni przed przyjęciem dziecko było leczone ambulatoryjnie (bez efektu) z powodu anginy i stanów gorączkowych.

Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnim, gorączkująca, apatyczna. Gardło żywo czerwone (Fot. 4), migdałki podniebienne znacznie powiększone, obrzęknięte, pokryte białymi nalotami, języczek obrzęknięty, pojedyncze punktikowate wybroczyny na podniebieniu twardym. Węzły chłonne powiększone w okolicy szyjnej, tworzące pakiety (Fot. 1) przesuwalne względem skóry i podłoża oraz w okolicy podżuchwowej, pachowej

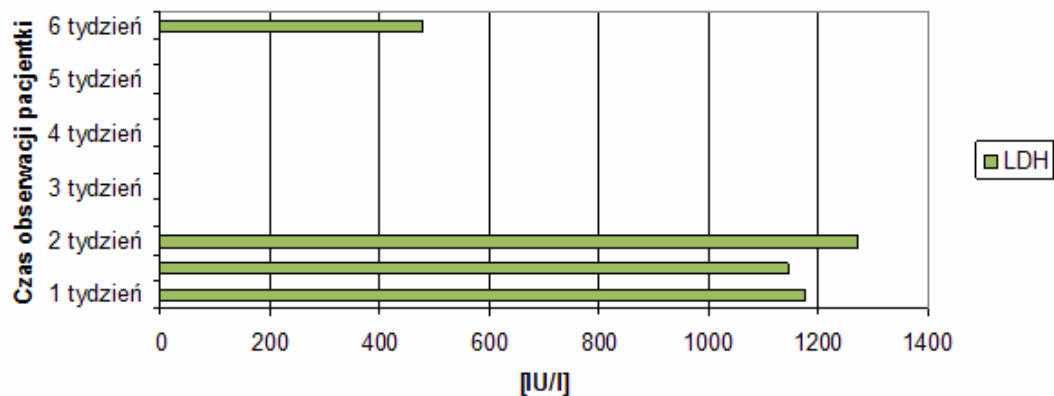
pachwinowej. Nad płucami symetrycznie szmer pęcherzykowy prawidłowy, czynność serca miarowa 100/min. Brzuch lekko wzdęty, bolesny w śródbrzuszu, wątroba wyczuwalna 1,5cm poniżej łuku żebrowego, śledziona na granicy łuku. Objawy oponowe ujemne. W USG jamy brzusznej z odchyleń opisano nieznacznie obniżoną echogeniczność wątroby i wolny płyn zapęcherzowo na obszarze 2,5x1,3cm. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę: umiarkowana leukocytoza ($17,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), podwyższona wartość białka C-reaktywnego (2,84 mg/dl) i aktywność aminotransferaz (ALT-168 IU/l, AST-180 IU/l). W kontrolnym USG jamy brzusznej, wykonanym w ósmej dobie hospitalizacji, z odchyleń opisano powiększenie wątroby na 3cm poniżej łuku żebrowego, pojawiła się jej nieco wzmożona echogeniczność, powiększenie śledziony 1cm poniżej łuku żebrowego, liczne drobne węzły chłonne w jamie brzusznej. W postępowaniu medycznym zastosowano dożylnie leczenie przeciwwirusowe (acyklowir), antybiotykoterapię i leczenie objawowe. W szóstej dobie hospitalizacji na skórze całego ciała pojawiła się plamisto grudkowa wysypka, która nasiliła się w ósmej dobie leczenia (Fot. 2 i 3). Odstawiono wówczas antybiotyki; dożylny lek przeciwwirusowy zmieniono na postać doustną, dołączono glikokortykosteroidy systemowe, leki antyhistaminowe z dobrym efektem terapeutycznym. Przed włączeniem GKS u pacjentki wykonano rozmaz krwi obwodowej, RTG klatki piersiowej i skontrolowano dehydrogenazę mleczanową (LDH). Badanie serologiczne potwierdziło zakażenie wirusem Epsteina-Barr, w badaniu molekularnym metodą PCR: EBV-DNA w leukocytach krwi obwodowej był dodatni. Po uzyskaniu poprawy dziecko zwolniono do domu. Po czterech tygodniach dziewczynka została przyjęta ponownie celem wykonania kontrolnych badań radiologicznych i laboratoryjnych, w których uzyskano znaczną poprawę w porównaniu z poprzednimi wynikami.

Poniżej przedstawiono profil przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydowemu EBV oraz wybrane wyniki badań biochemicznych dziewczynki (Ryc. 69-71).

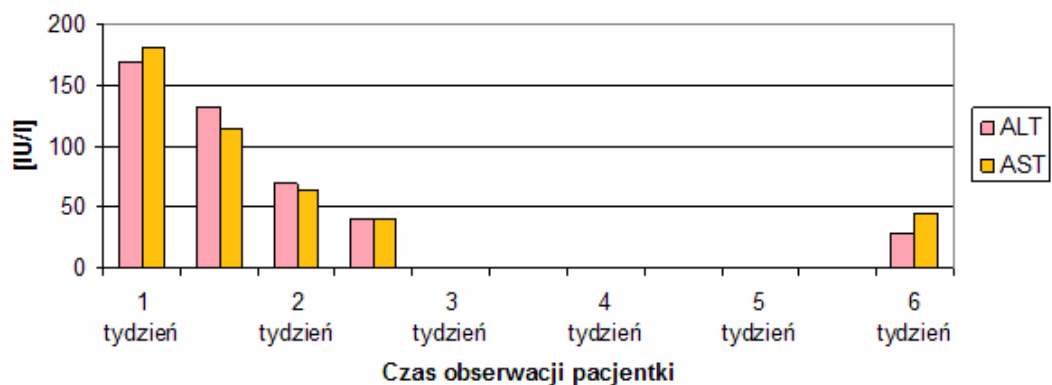
Rozmaz krwi obwodowej z dnia przyjęcia:

- neutrocyty z jądrem pałeczkowatym 12%
- neutrocyty z jądrem segmentowym 25%
- eozynocyty 0%
- bazocyty 0%
- limfocyty 54%,
- monocyty 9 %

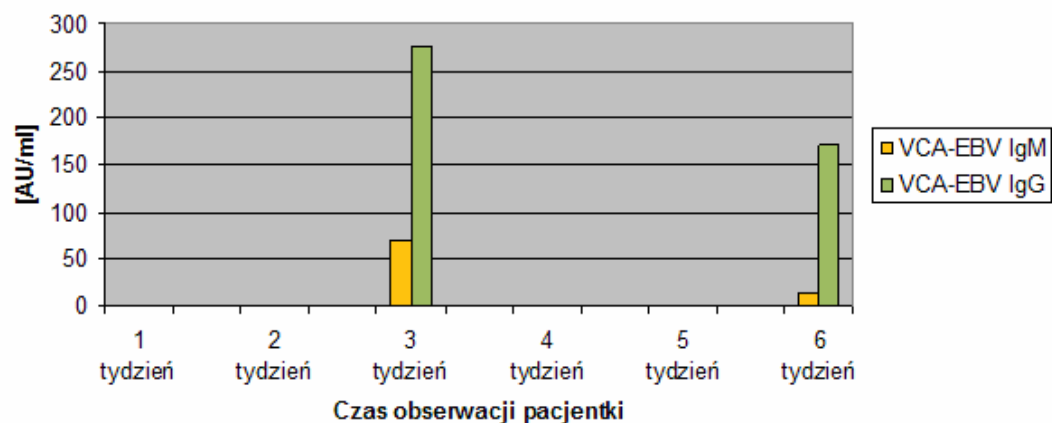
Komentarz: Większość limfocytów jest pobudzona, komórki o morfologii mononuklearów wskazują na zakażenie EBV.



Ryc. 69. Oznaczenia LDH u pacjentki z MZ (przypadek III)



Ryc. 70. Oznaczenia aktywności ALT i AST u pacjentki z MZ (przypadek III)



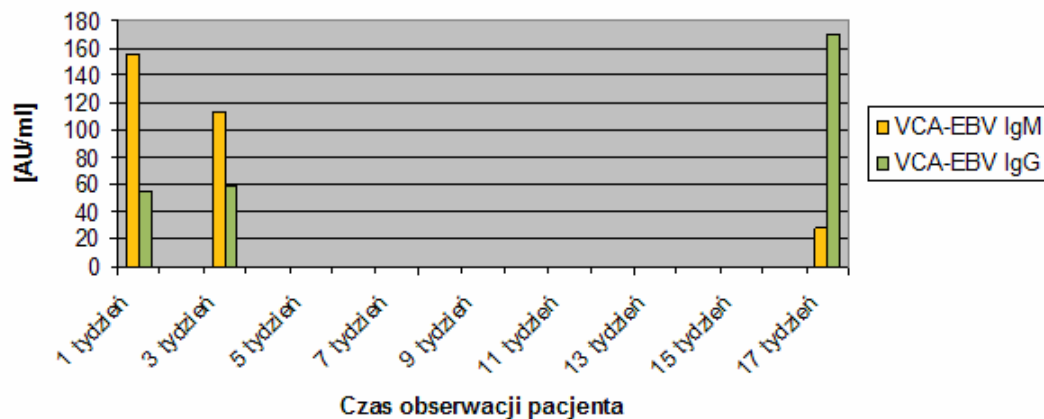
Ryc. 71. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek III)

PRZYPADEK IV

Mononukleoza zakaźna o ciężkim przebiegu u 4,5 letniego chłopca

Chłopiec 4,5-letni został przekazany z Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej z powodu rumienia toksyczno-alergicznego celem izolacji. W Klinice Onkologii pacjent był hospitalizowany z powodu podejrzenia choroby rozrostowej. Od kilku miesięcy rodzice obserwowali powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Uogólniona limfadenopatia z towarzyszącą gorączką pojawiła się kilka dni przed hospitalizacją. Podczas pobytu w Klinice Onkologii, na podstawie rozmazu mikroskopowego szpiku i krwi obwodowej oraz immunofenotypu szpiku, wykluczono białaczkę. Z uwagi na objawy infekcji i podwyższone parametry zapalne włączono do leczenia cefalosporynę III generacji (ceftazydym). W trzeciej dobie antybiotykoterapii na skórze całego ciała pojawiła się plamisto-grudkowa wysypka. Z uwagi na podejrzenie zakaźnej etiologii zmian, chłopiec został przekazany do Kliniki Chorób Zakaźnych. Na podstawie badań serologicznych i molekularnych wykluczono zakażenie wirusem cytomegalii (dodatnie przeciwciała przeciw CMV w klasie IgM i IgG; CMV-DNA-ujemny antygen wczesny i późny), potwierdzono zakażenie EBV (dodatnie przeciwciała anti- VCA EBV w klasie IgM i IgG, EBV-DNA dodatni w leukocytach). W wykonanym USG węzłów chłonnych opisano w okolicach bocznych szyi liczne węzły chłonne, największe tworzące konglomeraty w okolicach kąta żuchwy o wymiarach po stronie prawej 3,3 x 3,3 x 1,1cm, największy węzeł chłonny długości 2,5cm. Po stronie lewej 4,8 x 4,0 x 1,4cm, największy węzeł chłonny 2,0cm. W największych węzłach widoczne hypoechogenne ogniska o średnicy do 0,2cm, z punktowanym hyperechogennym centrum. W badaniu przedmiotowym z odchyłeń stwierdzono uogólnioną limfadenopatię (węzły powiększone w okolicach: szyjnej, karkowej, podżuchwowej, pachowej, pachwinowej), powiększenie śledziony na około 1cm poniżej łuku żebrowego, na skórze całego ciała żywoczerwoną plamisto-grudkową wysypkę z towarzyszącym świądem. W postępowaniu medycznym zastosowano leczenie przeciwwirusowe (acyklowir), antybiotykoterapię, leczenie antyhistaminowe i objawowe. Z uwagi na brak poprawy obrazu węzłów chłonnych w badaniu USG po zastosowanym leczeniu, zdecydowano o wykonaniu biopsji węzłów w znieczuleniu ogólnym. W ocenie histopatologicznej pobranego materiału opisano zmiany odczynowe – hiperplazję grudek chłonnych. Chłopiec został przekazany pod opiekę Poradni Chorób Rozrostowych. Po sześciu miesiącach obserwacji i regularnej comiesięcznej kontroli badań radiologicznych (RTG, USG) i laboratoryjnych, w których

stopniowo uzyskiwano normalizację, wykluczono ostatecznie proces rozrostowy, jednocześnie potwierdzono serokonwersję przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (Ryc. 72).



Ryc. 72. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek IV)

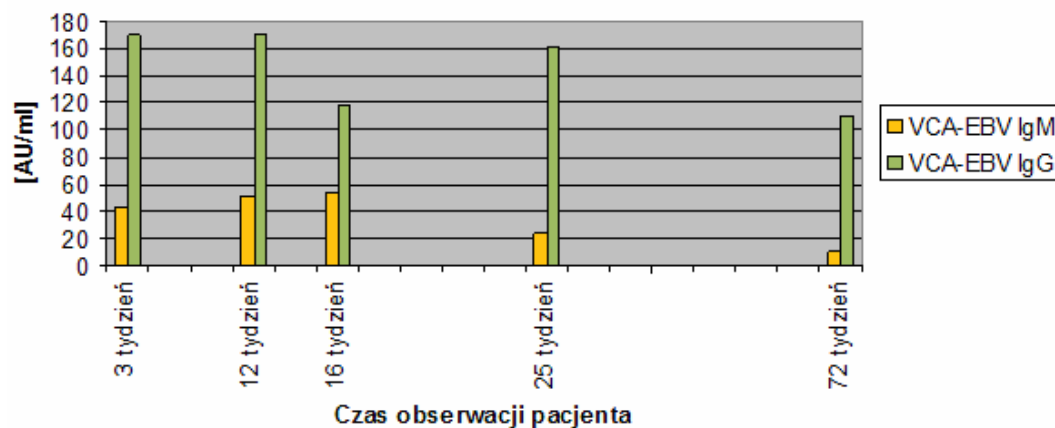
PRZYPADEK V

Przebieg mononukleozy zakaźnej u chłopca z zespołem Downa

Chłopiec 4,5-letni z rozpoznaniem zespołem Downa został przyjęty do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu trudności w oddychaniu i stanów gorączkowych. Objawy infekcji dróg oddechowych rozpoczęły się około trzy tygodnie przed przyjęciem, dziecko było leczone ambulatoryjnie (Groprinosine, Summamed, Oспен, Zinnat) w związku z pojawieniem się nalotów na migdałkach i rozpoznaniem anginy. W chwili przyjęcia stan ogólny średni, dziecko apatyczne, gorączkujące. W badaniu zwracał uwagę utrudniony oddech w związku ze znacznym powiększeniem migdałków podniebiennych, całkowicie upośledzona drożność nosa, zmiany grzybicze w obrębie śluzówek jamy ustnej. Węzły chłonne powiększone w okolicy szyjnej, podżuchwowej i pachwinowej. W USG jamy brzusznej z odchyłen opisano powiększenie wątroby na około 3,5cm poniżej łuku żeberowego. Na podstawie wyników badań serologicznych rozpoznano MZ. W postępowaniu medycznym zastosowano leczenie przeciwwirusowe (acyklowir), intensywne leczenie przeciwzapalne i przeciwgrzybicze, uzyskując poprawę stanu ogólnego.

Jak wynika z nadesłanej przez matkę dziecka ankiety, od powrotu chłopca do przedszkola (6 miesięczna przerwa po hospitalizacji) u chłopca występowały nawracające infekcje dróg

oddechowych. W związku z planowanym zabiegiem adenotomii u dziecka monitorowano VCA EBV w klasie IgM i IgG (Ryc. 73).



Ryc. 73. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV u chłopca z zespołem Downa (przypadek V)

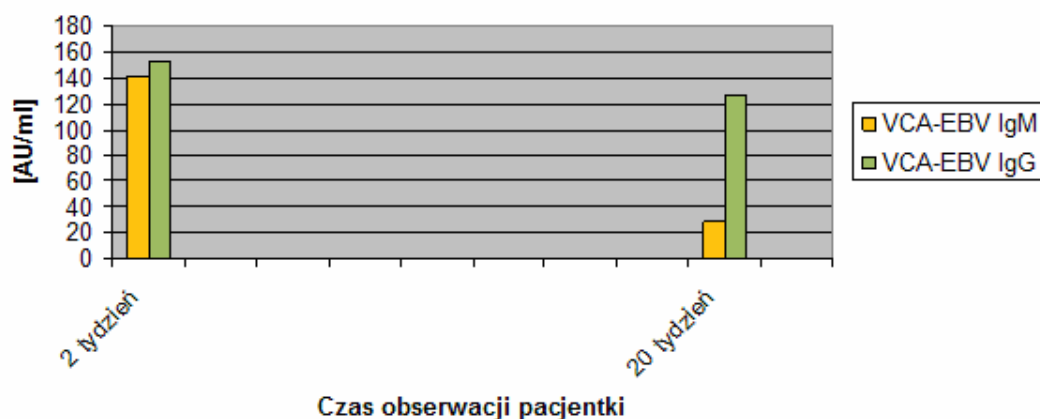
PRZYPADK VI

Mononukleozę zakaźną o ciężkim przebiegu u siedemnastolatki.

Pacjentka została przyjęta do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z podejrzeniem mononukleozy zakaźnej. Stany gorączkowe u opisywanej pacjentki pojawiły się 7 dni przed hospitalizacją, 2 dni przed przyjęciem wystąpił silny ból gardła i powiększenie węzłów chłonnych. Wywiad rodzinny dotyczący chorób rozrostowych był obciążony; ojciec pacjentki zmarł z powodu chłoniaka. Przy przyjęciu stan ogólny dziewczyny oceniono jako średnio ciężki. Gardło było żywoczerwone, migdałki podniebienne powiększone, obrzęknięte, pokryte białym nalotem, języczek obrzęknięty (Fot. 5 i 6). W badaniu stwierdzono powiększone węzły chłonne w okolicy: szyjnej, podżuchwowej, pachowej, nadobojczykowej po stronie prawej. Wątroba i śledziona były powiększone na około 2cm poniżej łuku żebrowego (Fot. 7). Włączono dożylne leczenie przeciwwirusowe (acyklowir), antybiotykoterapię i leczenie objawowe. Z uwagi na brak poprawy klinicznej i narastanie parametrów zapalnych (OB, CRP) i LDH, utrzymujące się stany gorączkowe i obciążony wywiad rodzinny, poproszono o konsultację onkologa i wykonano biopsję aspiracyjną szpiku. Na podstawie rozmazu mikroskopowego szpiku i krwi obwodowej wykluczono białaczkę. Wynik immunofenotypu szpiku wskazywał na infekcję wirusową. W wykonanym

kilkukrotnie USG jamy brzusznej opisano niejednorodną powiększoną wątrobę (1,5 cm poniżej łuku żebrowego) z hyperechogennym obszarem o wymiarach 2,9 x 1,5cm, oraz powiększoną, niejednorodną śledzionę, z licznymi ogniskami o wzmożonej echogeniczności, największe 2,1 x 1,9 cm, nieco wzmożoną echogeniczność nerek. Na podstawie badań serologicznych (wysokie miano przeciwciał przeciw VCA EBV w klasie IgM i IgG), całości obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych rozpoznano MZ. Ze względu na wywiad rodzinny i brak normalizacji obrazu wątroby i śledziony w badaniu USG, mimo leczenia przeciwwirusowego, pacjentkę przekazano pod opiekę Poradni Chorób Rozrostowych. Podczas sześciomiesięcznej obserwacji u pacjentki wykonano szereg badań USG, w których nadal opisywano zmiany w wątrobie i śledzionie, największe o średnicy 1,5cm. Z uwagi na powyższe wykonano rezonans magnetyczny (MR) jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego, w którym opisano wątrobę niepowiększoną, jednorodną, bez zmian ogniskowych. Śledzionę niepowiększoną z obecnością licznych obrączkowatych ognisk, głównie o podwyższonym sygnale w obrazach T2 zależnych i obniżonym w T1 zależnych, nieulegających wzmocnieniu kontrastowemu. Obraz MR odpowiadał ziarniniakom pozapalnym, brak cech procesu rozrostowego. W wykonanym w kontrolnym badaniu USG zmiany uznano za stabilne, ostatecznie wykluczono proces rozrostowy i zalecono pacjentce okresowe wykonywanie badania USG jamy brzusznej w warunkach Poradni Lekarza Rodzinnego.

Poniżej na Ryc. 74 przedstawiono profil przeciwciał przeciw VCA-EBV w klasie IgM i IgG u opisywanej pacjentki.



Ryc. 74. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek VI)

PRZYPADEK VII

Mononukleozą zakaźną o ciężkim przebiegu u sześciolatki.

Dziewczynka 6-letnia została przyjęta do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu stanów gorączkowych i powiększenia węzłów chłonnych. Objawy te pojawiły się około 7 dni przed przyjęciem. Dziewczynka leczona ambulatoryjnie Augmentinem, bez poprawy, dodatkowo na skórze twarzy pojawiła się wysypka. W chwili przyjęcia dziecko w stanie ogólnym średnim, skóra blada, obrzęk twarzy i powiek. Gardło czerwone, migdałki podniebienne powiększone, pokryte białymi nalotami. Powiększone węzły chłonne potyliczne, karkowe, szyjne, podżuchwowe, pachowe, wielkości 2-3cm, bolesne, przesuwalne względem skóry i podłoża. Z pozostałych odchyleń w badaniu przedmiotowym wątroba powiększona 2cm poniżej łuku żebrowego, śledziona wyczuwalna na granicy łuku. Na podstawie badania serologicznego rozpoznano świeże zakażenie EBV. W USG jamy brzusznej uwidoczniono ogniska hypoechogenne w obrębie wątroby. Po konsultacji onkologicznej poszerzono diagnostykę o badanie KT jamy brzusznej, w którym opisano rozsiane zmiany w obrębie wątroby o średnicy 5-14mm i pojedyncze ognisko w śledzionie o wymiarach 21 x 17mm sugerujące najprawdopodobniej nacieki o charakterze chłoniaka. Na podstawie rozmazu krwi obwodowej i szpiku, oraz immunofenotypu szpiku wykluczono białaczkę. Po ponownej konsultacji onkologicznej i chirurgicznej zdecydowano o konieczności pobrania wycinka z obserwowanych zmian, w warunkach sali operacyjnej, celem weryfikacji zmian. W ocenie histopatologicznej pobranego materiału opisano utkanie wątroby z obecnością nacieków z komórek limfoidalnych, nie stwierdzono cech typowych dla procesu rozrostowego. Dziewczynka została przekazana do Poradni Chorób Rozrostowych, pod opieką której przebywa do dnia dzisiejszego. Podczas pięcioletniej obserwacji u dziecka wielokrotnie wykonywano badania obrazowe jamy brzusznej. W grudniu 2008 roku w badaniu MR opisano w miększu wątroby, głównie w prawym płacie, kilka ognisk niskiego sygnału o średnicy do 1,4cm. Ognisko lito- torbielowate o średnicy 2cm w przedniej części śledziony bez istotnego wzmocnienia kontrastowego. Obraz MR może odpowiadać zmianom bliznowatym po przebytych zakażeniu EBV. Do marca 2011 (ankieta) pozostały tylko zmniejszające się ogniska w wątrobie. Kontrolowane regularnie markery nowotworowe: LDH, α -fetoproteina (AFP), antygen karcinoembrionalny (CEA), beta HCG były w normie.

PRZYPADEK VIII

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu zakażenia EBV.

Dziewczynka 5,5-letnia została przyjęta do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu podejrzenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W wywiadzie: od kilku dni bóle głowy ustępujące po doustnych lekach przeciwbólowych, w dniu hospitalizacji nasilenie dolegliwości, podwyższona ciepłota ciała, ból gardła. W chwili przyjęcia stan ogólny średni, dziecko osłabione, gorączkujące. W badaniu przedmiotowym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono dodatnie objawy oponowe (sztywność karku, objaw Brudzińskiego górny i Kerniga dolny), zaczerwienione gardło, migdałki podniebienne powiększone, rozpulchnione, bez nalotów. W wykonanych podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone odczyny zapalne, w badaniu ogólnym PMR niewielką pleocytozę (LEU 83/ μ l). W posiewie krwi i PMR nie wyhodowano flory bakteryjnej. Na podstawie badań serologicznych wykluczono zakażenie wirusami neurotropowymi poza EBV (dodatnie VCA EBV w klasie IgM i IgG). W USG jamy brzusznej z odchyień opisano powiększenie wątroby na 2cm poniżej łuku żeberkowego, kamice pęcherzyka żółciowego. W RTG klatki piersiowej stwierdzono zmiany okołoskrzelowe w polu dolnym prawego płuca. W KT głowy poza pogrubieniem śluzówki zatoki klinowej nie stwierdzono nieprawidłowości. W leczeniu zastosowano leczenie przeciwwirusowe (acyklowir), antybiotykoterapię, leczenie objawowe, uzyskując stopniową poprawę stanu ogólnego.

PRZYPADEK IX

Zapalenie mózgu w przebiegu zakażenia EBV.

Dziesięcioletni chłopiec z rozpoznaną padaczką i upośledzeniem umysłowym w stopniu lekkim został przekazany ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Szpitala Powiatowego do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w stanie padaczkowym celem kontynuacji leczenia. W chwili przyjęcia pacjent w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomny, zaintubowany, z zachowaną reakcją na ból. W badaniu przedmiotowym skóra blada, kończyny wychłodzone obwodowo. Gardło czerwone, w jamie ustnej śluzowa wydzielina. Brzuch miękki, narządy mięsne niepowiększone. Stan neurologiczny trudny do oceny z uwagi na wpływ leków sedatywnych, źrenice równe, szerokie, reakcja na światło leniwa, objaw Babińskiego obustronnie dodatni.

Trudności z wywołaniem odruchów kolanowych i skokowych. Po godzinie pacjenta ekstubowano, oddech własny zachowany. Mimo intensywnego leczenia przeciwpadaczkowego stan napadowy utrzymywał się około ośmiu godzin. Wdrożono leczenie przeciwwirusowe, przeciwzapalne, przeciwobrzękowe i objawowe. Na podstawie obrazu uzyskanego w tomografii komputerowej głowy wykluczono nadciśnienie śródczaszkowe, wodogłowie, proces naczyniowy i rozrostowy. W badaniu ogólnym PMR otrzymano rozszczepienie białkowo-komórkowe. Do leczenia dołączono immunoglobuliny. Obserwowano przejściowy wzrost aminotransferaz, włączono leczenie hepatoprotekcyjne. W kolejnych dniach następowała stopniowa poprawa stanu ogólnego pacjenta. W badaniu MR uwidoczniło niewielką asymetrię komór bocznych, poza tym obraz mózgowia był prawidłowy. Na podstawie badań serologicznych wykluczono zakażenie wirusami neurotropowymi⁵ poza EBV (dodatnie miano p/ciał w klasie IgM i IgG). W badaniu molekularnym uzyskano ujemny wynik EBV-DNA z płynu mózgowo rdzeniowego. Po trzech tygodniach intensywnej farmakoterapii w okresie poprawy klinicznej wykonano kontrolne badanie MR głowy. W porównaniu z poprzednim badaniem, prawa komora boczna uległa poszerzeniu niewielkiego stopnia. Podczas całego procesu leczenia u chłopca obserwowano zmienne zaburzenia neurologiczne, głównie pod postacią jakościowych zaburzeń świadomości, zaburzeń intelektualnych i ruchowych. W stanie wyrównanym pacjent został zwolniony do domu pod opiekę Poradni Neurologicznej i Logopedycznej. Wymagał również intensywnej rehabilitacji ruchowej.

⁵ Enterowirusy, Arbowirusy, HSV1

4.23 Dokumentacja fotograficzna



Fot. 1. Powiększone węzły chłonne szyjne tworzące konglomeraty (przypadek III)



Fot. 2. Wysypka na skórze klatki piersiowej w przebiegu zakażenia EBV (przypadek III)



Fot. 3. Wysypka na skórze pleców i tułowia w przebiegu zakażenia EBV (przypadek III)



Fot. 4. Obraz jamy ustnej i gardła w trakcie leczenia MZ (przypadek III)



Fot. 5. Obraz jamy ustnej i gardła w przebiegu MZ (przypadek VI)



Fot. 6. Obraz jamy ustnej i gardła podczas leczenia MZ (przypadek VI)



Fot. 7. Powiększenie wątroby i śledziony w przebiegu MZ (przypadek VI)



Fot. 8. Wysypka w przebiegu mononukleozy zakaźnej (I)



Fot. 9. Wysypka w przebiegu mononukleozy zakaźnej (II)



Fot. 10. Obraz jamy ustnej i gardła w przebiegu MZ (I)



Fot. 11. Obraz jamy ustnej i gardła w przebiegu MZ (II)

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Pierwotne zakażenie wirusem Epsteina-Barr przebiegające jako mononukleozą zakaźną jest schorzeniem występującym u dzieci w każdym wieku [1,5,9,26]. W krajach rozwiniętych choroba ta dotyczy głównie młodzieży i młodych dorosłych do 30 roku życia [5,20,26,93]. W krajach rozwijających się zachorowania na MZ obserwowane są w młodszych grupach wiekowych z serokonwersją około 10 roku życia [26,54,95,98,104]. Różnice dotyczące wieku zachorowania, wynikają ze struktury demograficznej, gęstości zaludnienia, modelu rodziny, statusu socjoekonomicznego, stylu życia i poziomu higieny tych społeczeństw.

W opisywanym badaniu brało udział 182 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 18 roku życia, najliczniejszą grupę stanowiły dzieci powyżej 10 roku życia (85 osób; 47%), drugą w kolejności dzieci najmłodsze poniżej 5 roku życia (66 osób; 36%).

W grupie 113 pacjentów opisanych przez Sumaya i in., z powodu MZ hospitalizowano 41,6% dzieci poniżej 4 roku życia, a spośród 77 dzieci pochodzących z Hong Kongu (Chan i in.) omawianą chorobę zdiagnozowano u 10,4% dzieci poniżej 2 roku życia i u 57,1% w wieku 2-4 lat [93,94]. Cheng i in. opisali grupę 69 pacjentów pochodzących z Tajwanu, wśród których szczyt występowania MZ stwierdzono pomiędzy 2 a 5 rokiem życia (56,8%) [95]. Chan i in. opisali 65 dzieci, u których do serokonwersji doszło pomiędzy 8 miesiącem a 2 rokiem życia [96]. Talarek i in. podają, że spośród 218 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM w Warszawie 55% stanowiły dzieci poniżej 6 roku życia, w tym najmłodsze miało 10 miesięcy, a dzieci powyżej 10 roku życia stanowiły zaledwie 23% [26]. Janeczko opisał grupę 500 pacjentów z MZ w wieku 15-35 lat, w której najliczniejszą podgrupę stanowili pacjenci w wieku 15-19 lat (59% ogółu chorych) [97]. Rozpoznanie mononukleozy zakaźnej u niemowląt poniżej 6 miesiąca życia stanowi rzadkość i wynika to prawdopodobnie z przekazywanych najmłodszym przeciwciał odmatczyńnych podczas karmienia naturalnego [96].

Pełnoobjawowy obraz MZ w społeczeństwach zachodnich występuje częściej pomiędzy 10 a 30 rokiem życia, jednakże wskazania do hospitalizacji tych pacjentów pojawiają się znacznie rzadziej w porównaniu z dziećmi młodszymi [26,98].

Manifestacja kliniczna MZ jest różna w poszczególnych grupach wiekowych [5,98]. W przebiegu zakażenia EBV występują zmiany w obrębie parametrów krwi obwodowej, jednakowo hematologicznych, jak i biochemicznych. W przedstawianej pracy zwrócono uwagę na odmienność w/w parametrów, w zależności od wieku chorych.

Z uwagi na potencjalny wpływ zastosowanego leczenia na wartość parametrów krwi, poniżej omówiono tylko te oznaczone przy przyjęciu do szpitala. Liczbę erytrocytów poniżej normy (odpowiednio dla wieku i płci) stwierdzono u 49 pacjentów, z czego 59,18% wyników dotyczyło najmłodszej grupy wiekowej. Leukocytoza dotyczyła 92 pacjentów, w tym 38 dzieci (41,30%) z grupy I. Uzyskany wynik nie był jednak istotny statystycznie ($p=0,09621$). Małopłytkowość stwierdzono u 21 pacjentów, w 71,43% dotyczyła dzieci powyżej 10 roku życia, nadpłytkowość natomiast stwierdzono u 12 pacjentów, a w 83,33% odnosiła się do najmłodszej grupy wiekowej. Wartość hemoglobiny poniżej normy stwierdzono u 32 pacjentów, w tym u 15 dzieci (46,88%) z grupy I. Chan i in. leukocytozę w przebiegu mononukleozy zakaźnej opisali u 67,5% dzieci poniżej 4 roku życia [94]. Według badań Gao i in. leukocytoza dotyczyła również najmłodszych pacjentów [98]. Cengiz i in. oraz Son i in. stwierdzili leukocytozę odpowiednio u 29,5% i 69,1% ogółu badanych pacjentów, bez podziału na wiek [99,100]. Celtik i in. u 7,7% analizowanej grupy dzieci opisali leukopenię. U 90,4% pacjentów natomiast liczba leukocytów znajdowała się w normie [101]. Niedokrwistość, w zależności od badań, dotyczyła od 2,6-29,5% dzieci z MZ [94,99]. Trombocytopenia została opisana przez Gao i in. u 5% pacjentów i częściej była stwierdzana u najmłodszych dzieci, natomiast u Zhao i in., Grotto i in., Chana i in, Sona i in.– wśród dzieci starszych [94,98,100,102,103]. Cengiz i in. trombocytopenię stwierdził u 11,3% ogółu pacjentów [99].

W badanej grupie wartość białka C-reaktywnego powyżej normy na początku hospitalizacji stwierdzono odpowiednio dla: 48 (45,28%) pacjentów z grupy I, 16 (15,09%) z grupy II, 19 (17,92%) z grupy III i 23 (21,7%) z grupy IV; powyższe wyniki nie były istotne statystycznie ($p=0,05906$). Według Sona i in. podwyższone wartości białka C-reaktywnego dotyczyły najczęściej najmłodszej grupy wiekowej, w badaniu Weber i in. CRP powyżej normy stwierdzono u 57,7% badanej populacji [100,106].

Zapalenie wątroby w przebiegu zakażenia EBV (przypadek I, II, III), manifestujące się m.in. poprzez nieprawidłową aktywność aminotransferaz, przez niektórych autorów jest traktowane jako składowa choroby, przez innych natomiast jako jej powikłanie [1,5,9,26]. Wśród badanej populacji dzieci podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej na początku hospitalizacji występowała najczęściej wśród dzieci powyżej 10 roku życia (56 pacjentów, 62,23%). Aktywność aminotransferazy asparaginowej powyżej normy stwierdzono najczęściej w grupie IV (35 pacjentów; 35,71% badanej populacji), a sumarycznie u pacjentów powyżej 10 roku życia dotyczyła 57 chorych (58,16%). Powyższe wyniki znalazły potwierdzenie w innych badaniach. Według Janeczko wśród badanej grupy (15-35 lat)

podwyższona aktywność ALT występowała u 87,2% pacjentów, a podwyższona aktywność AST u 71% [97]. W publikacji Cengiza i in. nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy aktywnością aminotransferaz a wiekiem [99]. W badaniach Sona i in. również nie wykazano takich różnic, jednakże zauważono, że aktywność ALT i AST powyżej normy występowała u 26,6% dzieci poniżej 5 roku życia i u 76,9% powyżej 10 roku życia [100]. Według Sumaya i in. natomiast 11 spośród 21 dzieci poniżej 4 roku życia (52,38%) i 21 spośród 27 dzieci powyżej 4 roku życia (77,78%) miało podwyższone aktywności ALT i/lub AST [93]. Chan i in. podwyższone poziomy aktywności aminotransferaz opisali u 59,2% dzieci i były one wyższe u pacjentów powyżej 10 roku życia [94]. W badaniu Chenga i in. aktywności ALT i AST powyżej normy zostały stwierdzone u 75,4% dzieci [95].

Oznaczenie mocznika i kreatyniny we krwi, jako wykładników nefropatii w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr wykonano u większości badanych pacjentów w momencie przyjęcia do szpitala. U kilkorga dzieci parametry te należało oznaczyć ponownie, a funkcja nerek wymagała intensywnego monitorowania również w oparciu o inne, bardziej szczegółowe badania. Podwyższoną wartość kreatyniny we krwi w sposób istotny statystycznie częściej stwierdzono w najstarszej grupie wiekowej (8 dzieci; 57,14% chorych z nieprawidłową wartością CREA). Nie wykazano zależności pomiędzy wiekiem pacjentów a ilością mocznika we krwi ($p=0,30650$).

Poza ostrą niewydolnością nerek, w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr opisuje się również inne schorzenia dotyczące tego narządu, takie jak: śródmiąższowe zapalenie nerek (przypadek I), zespół nefrytyczny, zespół nerczycowy, zespół wątrobowo-nerkowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, TINU (ang. *Tubulo-Interstitial Nephritis et Uveitis*) [38-41]. Wartość CREA jest łatwo dostępnym i czułym parametrem służącym do monitorowania funkcji nerek w przebiegu zakażenia EBV [38].

Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykonywano w dwóch sytuacjach: 1) przy podejrzeniu zmian zapalnych w płucach oraz 2) celem wykluczenia procesu rozrostowego (ocena wielkości śródpiersia) przed włączeniem do leczenia glikokortykosteroidów. Nieprawidłowy wynik RTG klatki piersiowej stwierdzono najczęściej w grupie I (20 dzieci; 76,92%) i dotyczył on zmian zapalnych, głównie odoskrzelowego zapalenia płuc; u żadnego z pacjentów nie stwierdzono poszerzenia śródpiersia. Zmiany zapalne w obrębie płuc w zależności od opublikowanego badania były stwierdzane u 2,85-5,5% dzieci. Według Sumaya i in. dotyczyły one najczęściej dzieci poniżej 4 roku życia [93]. U innych autorów opisywane były odpowiednio w 14,1% i 20% [98,105]. Janeczko wykazał śródmiąższowe zapalenie płuc u 2% pacjentów w wieku 15-35 lat [97].

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej zostało wykonane u 146 (80,22%) badanych dzieci. Zmiany w USG stwierdzono u 102 (69,86%) pacjentów, z czego prawie w 40% dotyczyły grupy I. Hepatomegalię w USG stwierdzono u 77 dzieci i była najczęściej opisywana wśród pacjentów poniżej 5 roku życia (35 dzieci; 45,45%). Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy wiekiem badanej populacji dzieci a splenomegalią i hepatosplenomegalią w USG ($p > 0,05$). Mimo braku zależności, należy jednak zwrócić uwagę, że splenomegalia (81 pacjentów; 55,48%) oraz hepatosplenomegalia (56 pacjentów, 38,36%) w badaniu USG opisywane były najczęściej w grupie I, odpowiednio: 31 dzieci (38,27%), 26 dzieci (46,43%). Dommerby i in. opisali powiększenie śledziony w USG u 100% a wątroby u 50% przebadanych pacjentów [107]. Dla porównania, w badaniu palpacyjnym wątroba była wyczuwalna u 8% badanych a śledziona zaledwie u kilku pacjentów [107]. Janeczko również stwierdził, że hepatomegalia i splenomegalia jest znacznie częściej opisywana w badaniu USG, niż w badaniu przedmiotowym [97]. Wśród omawianej grupy 182 dzieci z MZ powiększenie wątroby w badaniu przedmiotowym było obecne przy przyjęciu u 84 pacjentów (46,16% całej populacji), z czego najczęściej w grupie I (38 dzieci, 45,24%), natomiast splenomegalia i hepatosplenomegalia były stwierdzane odpowiednio u 90 (49,45%) i 62 pacjentów (30,07%) i również najczęściej dotyczyły dzieci poniżej 5 roku życia (37,78% i 45,16%). Rozbieżności pomiędzy badaniem przedmiotowym a ultrasonograficznym wynikają prawdopodobnie z techniki badania, miejsca przyłożenia głowicy i jakości ultrasonografów, na których wykonywane były poszczególne badania. Powiększenie śledziony zgodnie z analizowanym piśmiennictwem było stwierdzane u 46,7-64% dzieci z MZ, powiększenie wątroby natomiast u 10-77% [5,94,95]. Według Sumaya i in. hepatomegalia i splenomegalia występowały częściej u dzieci poniżej 4 roku życia [93]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach: Chana i in., Gao i in., Celtika i in. [94,98,101]. Powiększenie obwodowych węzłów chłonnych jest jednym z objawów klasycznej triady występującej w mononukleozie zakaźnej; innymi objawami są gorączka oraz zapalenie gardła [5,9,98]. W omawianym badaniu ocenie podlegało osiem grup węzłów chłonnych dostępnych w badaniu przedmiotowym. Bolesność węzłów chłonnych podczas badania stwierdzono u 23 (12,63%) pacjentów. Powiększenie węzłów chłonnych szyjnych było obecne u 159 (87,36%) chorych, podżuchwowych u 116 (63,73%), pachowych u 33 (18,13%), pachwinowych u 21 (11,54%), karkowych u 18 (9,89%), potylicznych u 6 (3,29%), zausznych u 4 (2,19%), a nadobojczykowych u 3 (1,65%). Zależność pomiędzy wiekiem a powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych stwierdzono tylko dla węzłów pachwinowych, które istotnie częściej były stwierdzane w badaniu przedmiotowym w grupie I (14 dzieci, 66,67%). Dane z

piśmiennictwa dotyczą limfadenopatii ogółem bez podziału na poszczególne grupy węzłów, lub tylko węzłów chłonnych szyjnych. Według Thompsona i in. powiększenie węzłów chłonnych szyjnych dotyczyło 78,80% dzieci [109]. Janeczko limfadenopatię stwierdził u 100% pacjentów, Chan i in. u 91% , Cengiz i in. u 79,5% badanej populacji dzieci, Son i in. u 56,8%, Celtik u 94,2% a Gao i in. u 95% [94,97,98,99,100,101].

Wśród badanej grupy dzieci z MZ nie wykazano zależności pomiędzy wiekiem, a określonym objawem lub objawami zgłaszanymi przez pacjentów i/lub ich opiekunów w momencie przyjęcia do szpitala. Do najczęściej zgłaszanych objawów należały: ból gardła u 174 (95,6%) pacjentów, gorączka u 169 (92,86%), brak łaknienia (wynikający z bólu gardła lub samej infekcji) u 163 (89,56%), osłabienie u 139 (76,37%), apatia u 120 (65,93%), ból głowy u 65 (35,71%), ból brzucha u 57 (31,32%), mowa nosowa u 45 (24,73%), trudności z przełykaniem u 42 (23,08%), wysypka u 39 (21,43%), obrzęk powiek u 29 (15,93%), duszność u 24 (13,17%), obrzęk twarzy u 23 (12,64%), bóle mięśniowo-stawowe u 21 (11,54%), żółtaczka u 7 (3,85%) i zapalenie spojówek u 4 (2,2%) pacjentów. Prezentacja powyższych wyników jest zgodna z danymi pochodzącymi od innych autorów. Gorączkę opisano u 41,1-97,4% dzieci z mononukleozą zakaźną, anoreksję u 21-80,2%, osłabienie u 47,4-57%, trudności z przełykaniem u 28,8-58,7%, ból gardła u 67,8-82%, mowę nosową u 29,6%, bóle mięśniowo-stawowe u 20-28,6%, obrzęk powiek i twarzy u 14,2-29%, bóle głowy u 12-51%, bóle brzucha u 10,4% , zapalenie spojówek u 9,2%, żółtaczkę u 2,4%, duszność u 3,2-28,6%, a wysypkę u 9-25,5% [95,97,98,109].

Wysypka (najczęściej plamisto-grudkowa) w przebiegu zakażenia EBV może stanowić jeden z objawów infekcji lub być pochodzenia jatrogennego (przypadek III). Wykazano, że stosowanie pochodnych penicyliny (ampicylina i amoksycylina) powoduje u chorych na mononukleozę zakaźną wystąpienie wysypki, która pojawia się (w zależności od publikacji) pomiędzy 5 a 9 lub 7 a 10 dobą od podania pierwszej dawki antybiotyku. Stanowi ona najprawdopodobniej przemijającą reakcję nadwrażliwości w mechanizmie zapalenia ścian drobnych naczyń (*vasculitis*) [5,97,111]. Wśród opisywanej populacji dzieci wysypka przy przyjęciu do szpitala została stwierdzona u 39 (21,42%) pacjentów, z czego 20 chorych (51,28%) było wcześniej leczonych amoksycyliną. Janeczko opisał wysypkę u 9% pacjentów, która w 80% była związana z wcześniejszym leczeniem ampicyliną [97]. Cengiz i in. zaobserwowali natomiast plamisto-grudkową wysypkę u 22,7% badanych dzieci, spośród których połowa była wcześniej leczona antybiotykiem [99]. Według innych źródeł danych występowania wysypki waha się pomiędzy 7,6-25,5% pacjentów z MZ, a związek ze stosowaniem antybiotyków z grupy penicylin występuje w 55,5-95% [93,94,95,98,101,111].

Wygląd gardła i migdałków podniebiennych w przebiegu mononukleozy zakaźnej jest bardzo różny. Migdałki mogą być znacznie powiększone, pokryte szaro-białawym litym nalotem, nie dającym krwawienia podczas zdejmowania. Mogą się na nich znajdować białe, punkcikowate naloty, lub tylko obrzęk bez obecności nalotów [5,97]. Wygląd migdałków podniebiennych u badanych dzieci, podzielono na trzy grupy: 1) migdałki niepowiększone, bez nalotów, obecne u 11 (6,08%) chorych; 2) migdałki powiększone, bez nalotów, u 62 (34,25%); 3) powiększone, z nalotami, u 108 (59,67%) pacjentów, spośród których największy odsetek (43; 39,81%) stanowiły dzieci poniżej 5 roku życia. Powyższe wyniki nie były istotne statystycznie ($p>0,05$). Według badań różnych autorów stan zapalny w obrębie gardła i migdałków podniebiennych występuje u 72,7-88,5% pacjentów z MZ [56,60,68]. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z badaniami Chenga i in. oraz Sona i in. patologia ta dotyczyła częściej dzieci starszych i młodych dorosłych [95,100].

W omawianym badaniu zwrócono również uwagę na obraz kliniczny mononukleozy zakaźnej w zależności od płci. Wśród analizowanej populacji dzieci było 87 chłopców i 95 dziewcząt, stosunek M:K wyniósł 0,9:1. Według Sona i in. stosunek chłopców do dziewcząt wyniósł 1,53:1, u Talarek i in. 1,2:1, u Gao i in. 1,4:1, u Cengiza i in. 1,4:1, u Chana i in. 2,2:1, a w innym badaniu Chana i in. zmieniał się w zależności od wieku pacjentów [26,94,96,98,100]. Zgodnie z publikacją Tsai i in. na mononukleozę zakaźną częściej chorują chłopcy, natomiast u dziewcząt zakażenie wirusem Epsteina-Barr wiąże się z większym ryzykiem powikłań [112].

Dla wyników poszczególnych parametrów morfologii krwi obwodowej nie wykazano zależności pomiędzy ich wartością a płcią badanej populacji dzieci ($p>0,05$). Nie wykazano również istotnej zależności dla wartości białka C-reaktywnego, stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Wykazano natomiast taką zależność dla poziomu aktywności aminotransferaz. Aktywność aminotransferazy alaninowej powyżej normy opisano częściej u dziewcząt (55; 61,11%) niż u chłopców (35; 44,87%). Podobnie aktywność aminotransferazy asparaginowej istotnie częściej powyżej normy stwierdzono w populacji dziewcząt (59; 65,56%) w porównaniu z populacją chłopców (39; 50%). Według Talarek i in. zapalenie wątroby również częściej było stwierdzane u dziewcząt (stosunek M:K=1:1,6) [26].

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy nieprawidłowościami w RTG klatki piersiowej a płcią ($p>0,05$). Zależność taką stwierdzono natomiast dla badania USG. Hepatomegalia i nieprawidłowy obraz węzłów chłonnych w badaniu ultrasonograficznym występowały istotnie częściej u chłopców niż u dziewcząt (M:K=1,26:1 dla powiększenia wątroby i M:K=1,75:1 dla obwodowych węzłów chłonnych). Nie wykazano zależności

między płcią a hepatomegalią i splenomegalią w badaniu przedmiotowym, należy jednak wspomnieć, że uzyskane wyniki są zgodne z tymi, które otrzymano w badaniu USG. Stwierdzono natomiast zależność pomiędzy płcią a powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych. Węzły chłonne pachwinowe istotnie częściej ulegały powiększeniu u chłopców; stosunek M:K wyniósł 3,2:1. Nie wykazano zależności pomiędzy płcią, a poszczególnymi - najczęściej zgłaszanymi przy przyjęciu objawami. Takiej zależności nie stwierdzono również dla wyglądu migdałków podniebiennych, należy jednak zaznaczyć, że migdałki powiększone z obecnością nalotów stwierdzono u 57,01% dziewcząt i 42,99% chłopców.

W większości dostępnych publikacji nie opisano różnic w przebiegu mononukleozy zakaźnej w obrębie płci [97,99,101].

U ośmiorga pacjentów spośród badanej populacji dzieci z MZ wystąpiły powikłania ze strony układu nerwowego (przypadek VIII i IX).

W opisywanym badaniu wykazano zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a występowaniem zaburzeń neurologicznych. Patologia ta dotyczyła najczęściej dzieci pomiędzy 5 a 10 rokiem życia (6 chorych, 85,71%). Nie wykazano natomiast zależności w obrębie płci. Opisywane powyżej zaburzenia ze strony układu nerwowego są zgodne z danymi pochodzącymi z innych publikacji [5, 42,43,50-56].

W analizowanym badaniu nie wykazano sezonowości zachorowań na mononukleozę zakaźną, gdyż występowały one w ciągu całego roku. Nieznacznie więcej pacjentów hospitalizowano w marcu, lipcu i wrześniu, najmniej w listopadzie. W większości publikacji nie stwierdzono sezonowej predyspozycji zachorowań na MZ. W badaniu Janeczko szczyt zachorowań występował w maju i wrześniu, spadek w kwietniu i listopadzie, natomiast Son i in. zaobserwowali wzrost w lutym i sierpniu [97,100]. Według Chenga i in. „pik” występował latem, a spadek zimą, u Grotto i in. wzrost obejmował miesiące letnie, u Celtika i in. wiosnę i lato, a u Gao i in. jesień [95,98,101,103].

Nasilenie objawów klinicznych, oraz charakterystyka laboratoryjna i serologiczna pacjentów z MZ mają wyraźny związek z długością trwania infekcji EBV. Wśród badanej populacji dzieci wyróżniono pięć przedziałów czasowych dla długości trwania objawów do momentu przyjęcia do szpitala. Długość trwania objawów przed hospitalizacją w badanej populacji dzieci miała wpływ na liczbę erytrocytów, leukocytów i płytek krwi na początku leczenia szpitalnego. Liczba erytrocytów poniżej normy, leukocytoza i trombocytopenia były stwierdzane istotnie częściej, gdy objawy choroby trwały maksymalnie do dwóch tygodni. Nie wykazano takiej zależności dla ilości hemoglobiny i wartości białka C-reaktywnego, co pokrywa się z badaniem Celtika i in. [101]. Długość trwania objawów przed przyjęciem do

szpitala miała również wpływ na aktywność aminotransferaz: alaninowej i asparaginowej. Wartości powyżej normy były stwierdzane istotnie częściej gdy objawy mononukleozy zakaźnej trwały maksymalnie do dwóch tygodni. Jest to zgodne z badaniem Janeczko, w którym najwyższe wartości parametrów krwi obserwowano w 1-2 tygodniu trwania objawów, a normalizacja miała miejsce najczęściej pomiędzy 4 a 6 tygodniem choroby [97].

U 81 pacjentów (44,51%) spośród opisywanej populacji dzieci poszerzono diagnostykę o badanie mikrobiologiczne wymazu z gardła. U 61 chorych (75,31%) stwierdzono współistniejące zakażenie bakteryjne. Wyhodowane patogeny różniły się nieznacznie w poszczególnych grupach wiekowych, a szczepami bakterii stwierdzonymi w każdej z nich były: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Haemophilus parainfluenzae*, w pojedynczych przypadkach: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Candida albicans*. W literaturze przedmiotu spotyka się badania poświęcone koinfekcji bakteryjnej u pacjentów z MZ. Według Janeczko u 62,9% pacjentów stwierdzono koinfekcję paciorkowcem alfa-hemolizującym, w badaniu Zhao i in. 3% zakażeń stanowił paciorkowiec beta-hemolizujący [97,102]. Stenfors i in. u 21 pacjentów z MZ w wieku 10-21 lat w wymazie z gardła stwierdzili: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacteria spp.*, *Spirochaetae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* [113]. Według Cengiza i in. zakażenie bakteryjne w obrębie gardła i migdałków podniebiennych wykazano u 40,9% pacjentów, z czego w 11,1% był to *Streptococcus pyogenes*, u Hizel i in. koinfekcja *Streptococcus pyogenes* dotyczyła 3,2% pacjentów [99,116].

W celu potwierdzenia zachorowania na mononukleozę zakaźną wykorzystuje się testy immunoenzymatyczne (ELISA, EIA) służące do wykrywania swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa Epsteina-Barr. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa wykazują one 97-procentową czułość (95-99%) i 94-procentową skuteczność (86-100%) [129]. Przeciwciała anty-VCA, anty-EA, anty-EBNA są jednocześnie bardziej przydatne w diagnostyce MZ u najmłodszych dzieci (poniżej 4 roku życia) w porównaniu z przeciwciałami heterofilnymi, które ze względu na niedojrzałość układu immunologicznego, wypadają w tej grupie wiekowej fałszywie ujemnie. Przyjmuje się, że przeciwciała przeciwko antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM są najbardziej niezawodnym serologicznym markerem pierwotnej infekcji [92]. Niektórzy badacze twierdzą, że w pierwszych dniach choroby do jej diagnostyki i monitorowania u najmłodszych dzieci bardziej przydatne są badania molekularne w oparciu o PCR (EBV-DNA). W kolejnych dniach natomiast większą czułość wykazują badania serologiczne, wykrywające swoiste przeciwciała [95,101].

Diagnostykę molekularną należy wykonać zawsze w sytuacji, gdy badania serologiczne nie są rozstrzygające [129]. Za pełen profil pierwotnego zakażenia wirusem Epsteina-Barr przyjmuje się obecność dodatnich przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu (VCA) w klasie IgM i IgG, oraz brak przeciwciał przeciw antygenowi jądrowemu (EBNA) w klasie IgG. W piśmiennictwie spotyka się badania, w których wykorzystano tylko przeciwciała anti-VCA EBV w klasie IgM i/lub przeciwciała heterofilne [26,100,101,103].

Ze względu na brak możliwości oznaczenia w surowicy chorych objętych badaniem przeciwciał anti-EA i anti-EBNA, diagnostyka serologiczna MZ została oparta o przeciwciała anti-VCA w klasie IgM i IgG.

W analizowanym badaniu wykazano zależność pomiędzy mianem przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM przy przyjęciu do szpitala a długością trwania objawów przed hospitalizacją. Przeciwciała anti-VCA EBV IgM (+) były stwierdzane istotnie częściej gdy objawy kliniczne trwały maksymalnie do dwóch tygodni. Nie wykazano takiej zależności dla przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG.

Średnia liczba leukocytów u pacjentów, u których na początku hospitalizacji stwierdzono obecność przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+), była w sposób istotny statystycznie większa niż dla tych bez w/w przeciwciał. Podobne zależności stwierdzono dla średnich poziomów aktywności ALT i AST, które były wyższe wśród pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-VCA w klasie IgM. Analogiczne wyniki opisali Grotto i in., oceniając przebieg kliniczny i laboratoryjny MZ wśród 590 młodych dorosłych pochodzących z Izraela [103].

Analizując wyniki badań radiologicznych, wykonanych wśród pacjentów badanej populacji dzieci, wykazano, że splenomegalia w badaniu ultrasonograficznym była stwierdzana istotnie częściej wśród pacjentów, u których były obecne dodatnie przeciwciała anti-VCA EBV w klasie IgM. Podobnie powiększone, nieregularne obwodowe węzły chłonne ze zwiększonym przepływem naczyniowym w badaniu USG statystycznie istotnie częściej stwierdzano u pacjentów z przeciwciałami anti-VCA EBV IgM (+). Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie badania, które oceniałoby podobne zależności.

W badaniu przedmiotowym pacjentów z dodatnimi przeciwciałami anti-VCA-EBV w klasie IgM hepatomegalia była stwierdzona u 83,95% z nich, i zaledwie u 16,05% bez obecności w/w przeciwciał. Wyniki te nie były istotne statystycznie ($P > 0,05$). Zależność stwierdzono natomiast dla splenomegalii: 90,7% dzieci z obecnymi przeciwciałami anti-VCA EBV w klasie IgM i 9,3% z brakiem obecności tych przeciwciał.

Brak łaknienia zgłaszany przez badanych pacjentów i/lub ich opiekunów na początku hospitalizacji, występował istotnie częściej ($p < 0,05$) u pacjentów, u których w surowicy

stwierdzono obecność dodatnich przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM, w porównaniu do tych, u których nie stwierdzono omawianych przeciwciał.

Dla przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG wśród ocenianej grupy dzieci stwierdzono tylko jedną zależność- ból głowy, zgłaszany jako jeden z objawów MZ. Wystąpił statystycznie istotnie częściej u pacjentów, u których w surowicy stwierdzono dodatni wynik w/w przeciwciał, w porównaniu do tych z ujemnymi przeciwciałami. Omówione powyżej wyniki dotyczące przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM pokrywają się z badaniem Grotto i in. [103]. Nie analizował on natomiast przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG.

Poniżej omówiono wpływ zastosowanego leczenia przeciwwirusowego na czas trwania hospitalizacji, oraz zmiany w obrębie parametrów laboratoryjnych.

W badanej grupie dzieci, wśród leczonych acyklowirem, hospitalizacja była statystycznie istotnie dłuższa niż u tych nieleczonych. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono zależności pomiędzy leczeniem acyklowirem a długością hospitalizacji [32-34,126,129,131].

Analizując parametry hematologiczne i biochemiczne krwi w obu grupach badanej populacji dzieci, stwierdzono zależności pomiędzy ich wartościami a leczeniem acyklowirem. Obniżenie liczby erytrocytów i wartości hemoglobiny były w sposób istotny statystycznie większe w grupie nieleczonej, natomiast spadek liczby leukocytów, wzrost liczby płytek krwi, oraz spadek wartości białka C-reaktywnego były istotnie większe w grupie leczonej. Interesujące zależności wykazano dla poziomu aktywności aminotransferaz: dla dzieci nieleczonych przeciwwirusowo aktywność ALT i AST na koniec hospitalizacji statystycznie istotnie wzrosła, a dla grupy leczonej istotnie zmalała. Nie znaleziono podobnych zależności w dostępnym piśmiennictwie. Celowość stosowania leczenia przeciwwirusowego w pierwotnym zakażeniu wirusem Epsteina-Barr od wielu lat pozostaje dyskusyjna. Andersson i in. wykazali, że acyklowir zmniejsza replikację wirusa w obrębie nosogardła, ale jednocześnie nie ma istotnego wpływu na nasilenie objawów klinicznych [16]. Inni badacze opisali wpływ acyklowiru na zmniejszenie nasilenia objawów choroby w obrębie gardła i zmienionych zapalnie migdałków podniebiennych przez zmniejszenie rozsiewu wirusa w tej okolicy [33,110,126]. W ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę na wpływ innych leków przeciwwirusowych takich jak gancyklowir, foscarnet, walacyklowir (prekursor acyklowiru posiadający od 3 do 5-krotnie większą biodostępność), na przebieg pierwotnego zakażenia EBV, rozwój możliwych powikłań oraz zapobieganie procesom limfoproliferacyjnym u pacjentów z obniżoną odpornością [127,128,129,131]. W najnowszych badaniach, ocenie podlegają nowe substancje, jak pochodna azacytozyny, wykazująca mniejszą nefrotoksyczność niż acyklowir, czy też białka będące inhibitorami fuzji

wirusa z błoną komórkową [129]. Wraz z rozwojem transplantologii narasta problem procesów limfoproliferacyjnych u seronegatywnych biorców i związana z tym możliwość rozwoju procesów rozrostowych u osób immunoniekompetentnych. Pojawienie się czynnej immunizacji w postaci szczepienia przeciwko wirusowi Epsteina Barr stanowi jedno z wyzwań współczesnej wakcynologii.

W celu przedstawienia pełnego obrazu ewolucji klinicznej pierwotnego zakażenia EBV opisywane badanie zostało uzupełnione o ankietę dotyczącą jakości życia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej, skierowaną do wybranych pacjentów z opisywanej grupy 182 dzieci. Wykazano zależność pomiędzy leczeniem acyklowirem a występowaniem przewlekłego bólu głowy. Wśród pacjentów nieleczonych przewlekły ból głowy występował u 66,67% dzieci, a w grupie I- zaledwie u 13,33%. Stwierdzono również zależność pomiędzy zastosowaniem leczenia przeciwwirusowego w ostrej fazie choroby, a rozdrażnieniem, które zgłaszało 50% pacjentów z grupy II. Problem ten w ogóle nie wystąpił w grupie I. Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy leczeniem acyklowirem a występowaniem: przewlekłego bólu gardła, brzucha, mięśni i stawów, limfadenopatii, gorączki lub stanów podgorączkowych, przewlekłego zmęczenia i trudności z koncentracją uwagi ($p>0,05$). Dolegliwości takie jak: przewlekły ból głowy (28,57%), przewlekły ból gardła (14,29%), zmęczenie (57,14%), nawracające infekcje (57,14%), problemy z koncentracją uwagi (52,38%) występowały najczęściej w ciągu roku od przechorowania mononukleozy zakaźnej. Wykazanie tylko dwóch zależności może wynikać z małej liczebności grupy ankietowej (tylko 21 pacjentów).

W 1948 roku Isaacs opisał utrzymujące się uczucie zmęczenia u osób, które przebyły mononukleozę zakaźną, ale dopiero w 1988 roku *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) zdefiniowała kryteria rozpoznania zespołu przewlekłego zmęczenia. Najważniejsze z nich to czas trwania objawów (minimum 6 miesięcy) i wykluczenie innego schorzenia somatycznego lub psychicznego, które może objawiać się przez zmęczenie [133]. Dodatkowo do spełnienia definicji zespołu wymagane jest występowanie co najmniej 4 z tzw. kryteriów małych, do których zalicza się: ból głowy, bolesne powiększenie węzłów chłonnych, bóle mięśniowo-stawowe, zaburzenia snu, pamięci, koncentracji, i inne zaburzenia neuropsychologiczne. Komaroff i in. oprócz objawów zatwierdzonych przez CDC wyróżnili dodatkowo szereg objawów somatycznych [138]. Wśród czynników etiologicznych choroby upatruje się przebyłą infekcję wirusową: EBV, HSV, CMV, HHV-6, *Coxsackie*, wirusem odry [133-140]. W leczeniu ZPZ wykorzystuje się podejście multidyscyplinarne, począwszy od farmakoterapii, przez rehabilitację i psychoterapię (terapia behawioralna). Musi ono być indywidualnie dostosowane do potrzeb pacjenta. Z uwagi na postulowaną rolę wirusów z

rodziny *Herpes*, głównie EBV i HHV-6 (obecność swoistych przeciwciał w surowicy pacjentów), na etiopatogenezę ZPZ w kilku badaniach oceniano zastosowane leczenie przeciwwirusowe [93,94,95]. Wśród pacjentów leczonych acyklowirem obserwowano nawrót objawów ZPZ po zakończeniu leczenia, a korzyści dla pacjenta wynikające z zastosowanego leczenia były podobne jak w grupie z placebo [139]. W badaniach, w których zastosowano walacyklowir i valgancyklowir opisano obniżenie miana przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu w klasie IgM i przeciw antygenowi wczesnemu. Stwierdzono też poprawę wydolności fizycznej [133-135].

Podsumowując, wśród opisywanej grupy dzieci można doszukać się elementów ZPZ po przechorowaniu MZ. Z przeprowadzonej ankiety wynika, że problem ten dotyczy zarówno nastolatków, jak i pacjentów z młodszych grup wiekowych. Zastosowanie leczenia przeciwwirusowego w ostrej fazie choroby ma korzystny wpływ na złagodzenie niektórych objawów ZPZ.

W pracy zamieszczono opis 9 przypadków (wybranych spośród omawianej grupy 182 dzieci) ilustrujących różnorodną manifestację kliniczną mononukleozy zakaźnej, w zależności od wieku chorych, występowania chorób współistniejących (przypadek I, V, IX), jak też jej powikłań. Wprowadzenie do pracy wybranych przypadków klinicznych miało również na celu potwierdzenie zamieszczonych w niej wyników jak i jej wzbogacenie.

Wśród analizowanej grupy dzieci, nie rozpoznano przewlekłego aktywnego zakażenia EBV (CAEBV). Biorąc jednak pod uwagę biologię wirusa Epsteina-Barr, jego onkogeny potencjał oraz wpływ na rozwój procesów limfoproliferacyjnych, należy rozważyć stałą kontrolę szczególnie tych pacjentów, u których mononukleozą zakaźną przebiegała w sposób powikłany, z towarzyszącymi wysokimi mianami swoistych przeciwciał i wykrywalną wiremią.

VI. WNIOSKI

6.1.1. Przebieg mononukleozy zakaźnej jest zróżnicowany i zależy od wieku dziecka, w którym doszło do zakażenia. U dzieci poniżej 5 roku życia częściej występują hepatomegalia i splenomegalia, a u pacjentów powyżej 10 roku życia wzrost aktywności aminotransferaz (ALT, AST).

6.1.2. U dziewcząt w przebiegu zakażenia EBV częściej obserwuje się wzrost aktywności aminotransferaz, a u chłopców powiększenie wątroby i nieprawidłowy obraz węzłów chłonnych w badaniu USG.

6.2. Leczenie acyklowirem dzieci z mononukleozą zakaźną wykazało pozytywny wpływ na szybszą normalizację parametrów hematologicznych oraz aktywności aminotransferaz.

6.3. W grupie dzieci leczonych acyklowirem w ostrej fazie mononukleozy zakaźnej istotnie rzadziej występują niektóre elementy zespołu przewlekłego zmęczenia jak przewlekły ból głowy i rozdrażnienie.

6.4. Z uwagi na możliwość przejścia, u niektórych chorych zakażenia EBV w formę przewlekłą, wydaje się uzasadnionym zapewnienie możliwości okresowej kontroli specjalistycznej i laboratoryjnej w okresie do roku od przebycia ostrej fazy mononukleozy zakaźnej.

6.5. Przebieg mononukleozy zakaźnej u dzieci zależy od obecności w surowicy chorych przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM i IgG. Przy obecności przeciwciał w klasie IgM częściej występują zaburzenia: hematologiczne, aktywności aminotransferaz, splenomegalia, limfadenopatia w badaniu USG i brak łaknienia a w klasie IgG ból głowy.

VII. STRESZCZENIE

Wstęp: Mononukleozą zakaźną, jest jedną z częstszych zakaźnych chorób wirusowych. Czynnikiem etiologicznym tej choroby jest wirus Epsteina-Barr należący do rodziny *Herpesviridae*. Za różnorodność objawów klinicznych i charakterystyczne zmiany hematologiczne odpowiada ostry, uogólniony, samoograniczający się, poliklonalny odczyn limfoproliferacyjny. Wirus Epsteina-Barr (EBV), jest wirusem szeroko rozpowszechnionym wśród ludzi, a mononukleozą zakaźną jest schorzeniem występującym u dzieci w każdym wieku. MZ rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, charakterystycznych zmian hematologicznych oraz nieswoistych i/lub swoistych odczynów serologicznych.

Cel pracy: Zasadniczym celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, jaki jest naturalny przebieg zakażenia wirusem Epsteina-Barr w populacji dziecięcej. Kolejnym analizowanym zagadnieniem był wpływ leczenia acyklowirem na ostrą fazę zakażenia i jego rola w zapobieganiu odległym skutkom zakażenia EBV.

Materiał i metody: Badaniem objęto 182 dzieci, w tym 95 dziewcząt i 87 chłopców w wieku od 12 miesięcy do 18 roku życia (średnia $9,47 \pm 5,69$; mediana 8,5) hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej od 01.01.2000 roku do 01.06.2011 roku z powodu podejrzenia zachorowania na mononukleozę zakaźną. Pacjentów podzielono pod względem wieku na cztery grupy: I grupa (1-5 lat), II grupa (5-10 lat), III grupa (10-15 lat), IV grupa (15-18 lat). Innym podziałem zastosowanym w badaniu był podział pacjentów w zależności od zastosowanego leczenia przeciwwirusowego na dwie grupy:

grupa I – leczona acyklowirem, obejmowała 99 dzieci, grupa II – nieleczona acyklowirem, liczyła 82 dzieci. Zakażenie wirusem Epsteina-Barr potwierdzano obecnością w surowicy pacjentów swoistych przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi kapsydowemu wirusa.

Wyniki: Najliczniejszą grupę stanowiły dzieci powyżej 10 roku życia (47%), a dzieci najmłodsze poniżej 5 roku życia (36%). Wśród badanej populacji podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej na początku hospitalizacji występowała najczęściej wśród dzieci powyżej 10 roku życia. Podwyższoną wartość kreatyniny we krwi statystycznie istotnie częściej stwierdzono w najstarszej grupie wiekowej. Nieprawidłowy wynik RTG klatki piersiowej stwierdzono w grupie I i dotyczył zmian zapalnych, najczęściej odoskrzelowego zapalenia płuc. Hepatomegalia i splenomegalia w USG i w badaniu przedmiotowym była najczęściej opisywana wśród pacjentów poniżej 5 roku życia. Wykazano również różnice w przebiegu MZ w obrębie płci i tak aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej powyżej normy opisano częściej u dziewcząt, u

chłopców natomiast częściej stwierdzano hepatomegalię i nieprawidłowy obraz obwodowych węzłów chłonnych w USG. U ośmiorga pacjentów spośród badanej populacji dzieci z MZ wystąpiły powikłania ze strony układu nerwowego i dotyczyły najczęściej dzieci pomiędzy 5 a 10 rokiem. W analizowanym badaniu nie wykazano sezonowości zachorowań na mononukleozę zakaźną, występowały one w ciągu całego roku. W grupie pacjentów leczonych acyklowirem hospitalizacja była statystycznie istotnie dłuższa niż u tych nieleczonych. Interesujące zależności wykazano dla poziomu aktywności aminotransferaz: dla dzieci nieleczonych przeciwwirusowo aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginowej na koniec hospitalizacji statystycznie istotnie wzrosła, a dla grupy leczonej istotnie zmalała. W celu przedstawienia pełnego obrazu ewolucji klinicznej pierwotnego zakażenia EBV opisywane badanie zostało uzupełnione o ankietę dotyczącą jakości życia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej. Dolegliwości takie jak: przewlekły ból głowy, przewlekły ból gardła, zmęczenie, nawracające infekcje, problemy z koncentracją uwagi występowały najczęściej do roku od zachorowania na MZ.

Podsumowanie: Przebieg mononukleozy zakaźnej jest zróżnicowany i zależy od wieku dziecka, w którym doszło do zakażenia. Ilustrują to przytoczone przypadki kliniczne. Leczenie acyklowirem chorych na mononukleozę zakaźną nie wpływa na skrócenie czasu hospitalizacji. Zespół przewlekłego zmęczenia po przechorowaniu mononukleozy zakaźnej występuje u dzieci w każdym wieku. Zastosowanie acyklowiru w ostrej fazie mononukleozy zakaźnej wpływa na zmniejszenie odległych powikłań.

SUMMARY:

Introduction: Infectious mononucleosis (IM) is a common transmittable viral disease. Its etiological factor is the Epstein-Barr Virus (EBV) that belongs to the Herpesviridae. The acute, generalized, and self-limiting polyclonal lymphoproliferal reaction is responsible for the variety of clinical symptoms and characteristic hematological alterations. The EBV occurs widely among people and IM is a disease that can afflict children at any age. Infectious mononucleosis is diagnosed on the basis of clinical symptoms, characteristic hematological alterations and adaptive and innate serological markers.

The Aim of the Thesis: The leading aim of the thesis is to address the question regarding the natural process of EBV infection in children. Next, the results of acyclovir treatment in acute infection phase and its impact in preventing long-term effects of EBV infection is investigated.

Material and Method: The study was conducted among 182 patients, including 95 girls and 87 boys, aged 12 months to 18 years (average age is $9,47 \pm 5,69$; median 8,5), who were suspected of being infected with IM and were hospitalized in the Department of Infectious Diseases and Child Neurology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, from January 1, 2000 to June 1, 2011. The patients were divided into four age groups: group I (1-5 years), group II (5-10 years), group III (10-15 years), and group IV (15-18 years). The patients were also divided into two groups according to the criterion of antiviral treatment: group I – treated with acyclovir (99 children), group II – not treated with acyclovir (82 children). Infection with the EBV was confirmed with the presence of innate antibodies against the viral capsid antigen in the patient's serum.

Results: The largest group was the group of children aged 10 and more (47%), and the second largest was the group of the youngest children aged 5 and less (36%). Among the examined population of children, an increased activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase at the beginning of the hospitalization was most frequent among the children aged 10 and more. An increased level of creatinine in the blood was statistically significantly more frequently found in the group of the eldest children. Abnormal results of chest X-ray were detected in group I, and they were related to inflammatory changes, most frequently to bronchial pneumonia (*bronchopneumonia*). In ultrasonography and in the physical examination, hepatomegaly and splenomegaly was most frequently described among patients below 5 years of age. In the course of IM differences have been reported in relation to the patient's gender. Thus, the elevations of alanine aminotransferase and aspartate

aminotransferase were more frequently reported among girls, whereas boys were more frequently diagnosed with hepatomegaly and abnormal USG image of the peripheral lymph nodes.

Eight patients among the examined population of children with IM suffered from complications within the nervous system, which were most frequent among children aged 5-10. In the analyzed examination no seasonal IM infections were found, they occurred during the entire year. For the group of patients treated with acyclovir the hospitalization was statistically significantly longer than among those who were not treated. Interesting interrelations were found for the activity level of the aminotranferases: in the children who did not undergo antiviral treatment the levels of activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotranferase at the end of hospitalization were statistically significantly increased, whereas in the group of children who were treated, these levels were significantly lowered. In order to represent a full picture of the clinical evolution of the primary EBV infection, the discussed examination was supplemented with a questionnaire concerning the quality of life after recuperating from IM. Ailments such as: chronic headache, chronic sore throat, fatigue, recurrent infections, and/or problems with concentration were most common up to one year after contracting IM.

Conclusions: The course of infectious mononucleosis is variable and depends on the child's age at which it is infected. The treatment with acyclovir does not shorten the time of hospitalization of the IM patient. The chronic fatigue syndrome after recuperation from IM pertains to children of all ages. The treatment with acyclovir in the acute phase of IM affects the reduction of complications in the future.

VIII. PIŚMIENNICTWO

1. Beaulieu B.L. Sullivan J.L. Epstein- Barr Virus *Clinical Virology* 2005:479- 493.
2. Ronald T. Javier and Janet S. Butel The History of Tumor Virology *Cancer Research* 2008;68:7693-7706.
3. Faulkner G.C. Krajewski A.S. The ins and outs of EBV infection *Trends in Microbiology* 2000;8:185-189.
4. Gołąb J. Jakóbsiak M. Lasek W. *Immunologia* 2004 : 76-78, 264-287.
5. Jenson H.B.: Epstein-Barr virus. [w:] *Nelson textbook of pediatrics*. R.E. Berhman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson (red.). Saunders, Philadelphia 2004, 1062-1066.
6. Tsuchija S. Diagnosis of Epstein- Barr virus-associated diseases *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2002;44:227-238.
7. Bocian J. Januszkiewicz-Lewandowska D. Zakażenia EBV – cykl życiowy, metody diagnostyki, chorobotwórczość *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2011;65:286-298.
8. Bienias J. Krzemień S. Mazurek U. Charakterystyka wirusa Epsteina-Barr- aspekty epidemiologiczne, biomolekularne i transplantologiczne *Postępy Mikrobiologii* 2007;46: 153-165
9. Styczyński J. Wąsewicz A. Balcar – Baroń A. Rozpoznanie mononukleozy zakaźnej u dzieci. *Wiadomości Lekarskie* 1998;51:46 -50
10. Harada S. Kamata Y. Ishii Y. et al. Maintenance of Serum Immunoglobulin G Antibodies to Epstein-Barr Virus (EBV) Nuclear Antigen 2 in Healthy Individuals from Different Age Groups in a Japanese Population with a High Childhood Incidence of Asymptomatic Primary EBV Infection *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2004:123-130.
11. Rea T. Russo J. Katon W. et al. Prospective Study of the Natural History of Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus *JABFP* July-August 2001;14:4
12. Ebell M.H. Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis *American Family Physician* 2004;70:7
13. Valachis A. Kofteridis D.P. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection: treatment and medication *Virus Adaptation and Treatment* 2012;4 23-28
14. Williams H. Macsween K. McAulay K. et al. Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis. *Journal of Infectious Diseases* 2004;190:63-71
15. Hu L. Yang J. Cui T. et al. Diagnosis of infectious mononucleosis by combined detection of atypical lymphocytes and transaminase *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* 2006;26:384-385.
16. Andersson J.P. Clinical aspects on Epstein-Barr virus infection *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* Suppl. 1991;80:94-104.
17. Macsween K.F. Higgins C.D. McAulay K.A. et al. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:699–706.
18. Öncel C. A rare clinical presentation of Epstein-Barr virus *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2010;14:211-212
19. Duszczyk E. Markocki Z. Sadowski W. Powikłania mononukleozy zakaźnej u dzieci. *Polski Tygodnik Lekarski* 1993;48:218-219.
20. Taga K. Taga H. Tosato G. Diagnosis of Atypical Cases of Infectious Mononucleosis *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:83-88

21. Dobrzańska J. Sawczuk-Chabin J. Warzocha K. Rola wirusów w etiopatogenezie chłoniaków nieziarniczych, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006;2:65-72
22. Ishikawa T. Zhu B.L. Li D.R. et al. Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases *International Journal of Legal Medicine* 2005;119:231-235.
23. Takano H. Nakagawa K. Ishio N. et al. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection *International Journal of Cardiology* 2008;130:11-13.
24. Ray C. Gall E. Minnich L. Acute Polyarthriti s Associated With Active Epstein-Barr Virus Infection *The Journal of the American Medical Association* 1982;248:2990-2993.
25. Keramidas D. Antoniou D. Marinos L. Infectious mononucleosis manifested as a cecal mass *Journal of Pediatric Surgery* 2007;42:1295-1297.
26. Talarek E. Duszczyk E. Popieliska J. i in. Przyczyny hospitalizacji dzieci z mononukleozą zakaźną *Przegląd Pediatryczny* 2007;37:217-220
27. Miendje Deyi Y. Goubau P. Bodéus M. False-Positive IgM Antibody Tests for Cytomegalovirus in Patients with Acute Epstein-Barr Virus Infection *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2000;19:557–560
28. Mel´on S. M´endez S. Iglesias B. et al. Involvement of adenovirus in clinical mononucleosis-like syndromes in young children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2005;24: 314–318
29. Polz-Dacewicz M. Stec A. Koncewicz R. Zakażenia wirusem cytomegalii i Epsteina- Barr u dzieci *Przegląd Epidemiologiczny* 2002;56:65-72
30. Simon M.W., Unusual Presentations of EBV Illness in Children *International Pediatrics* 2003;14
31. Moritani T. Aihara T. Oguma E. et al. Spectrum of Epstein-Barr virus infection in Japanese children: a pictorial essay. *Clinical Imaging* 2001;25:1-8.
32. Torre D. Tambibi R. Acyclovir for Treatment of Infectious Mononucleosis: A Meta-analysis, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1999; 31: 543–547.
33. Van der Horst C. Joncas J. Ahronheim G. et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis. *Journal of Infectious Diseases* 1991;164:788-92.
34. Tynell E., Aurelius E. Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study *Journal of Infectious Diseases* 1996;174:324-31.
35. Njie R. Bell A.I. Jia H. i wsp. The Effects of Acute Malaria on Epstein-Barr Virus (EBV) Load and EBV-Specific T Cell Immunity in Gambian Children *The Journal of Infectious Diseases* 2009;199 31-38.
36. Jabłoński J. Lewandowska M, Andrzejewska E. i in. Samoistne pęknięcie śledziony w przebiegu Mononukleozy zakaźnej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Przegląd Pediatryczny* 2010;40:186-190
37. Szczepanik A. Gajda S. Szczepanik A. Misiak A. Leczenie nieoperacyjne samoistnego pęknięcia śledziony w przebiegu mononukleozy zakaźnej *Polski. Merkurusz Lekarski* 2011, XXX, 178, 265
38. Sybilski A. Szymaniec J. Ostre zapalenie nerek jako powikłanie infekcji wirusem Epsteina- Barr u 4-letniego dziecka- opis przypadku *Przegląd Pediatryczny* 2006;36:307-310
39. Otero R. Martins C. Ferreira D. Identification of Herpesvirus types 1-8 in oral cavity of children/adolescents with chronic renal failure *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2011;40: 610–615

40. Norwood V.F. Sturgill B.C. Unexplained acute renal failure in a toddler: a rare complication of Epstein-Barr virus *Pediatric Nephrology* 2002;17:628–632
41. Jeng-Daw Tsai, Hung-Chang Lee, Chun-Chen Lin et al. Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up *Pediatric Nephrology* 2003;18:667–674
42. Kleines M. Schiefer J. Stienen A. et al. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2011;30:1561–1569
43. Terrada K. Niizuma T. Kosaka Y. et al. Bilateral Facial Nerve Palsy Associated with Epstein-Barr Virus Infection with a Review of the Literature *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2003;36:75-77.
44. Drebber U. Kasper H. Krupacz J. I et al. The role of Epstein–Barr virus in acute and chronic hepatitis *Journal of Hepatology* 2006;44:879-885.
45. Hisamatsu A. Nagai T. Okawara H. et al. Gastritis associated with Epstein-Barr virus infection. *Internal medicine* 2010;19: 2101-2105.
46. Doğan I. Ergün M. Cindoruk M. et al. Acute hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection: a case report. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2007;18:119-121
47. Snyderman N.L. Stool S.E.: Management of airway obstruction in children with infectious mononucleosis. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 1982;90:168-170.
48. Sudderick R.M. Narula A.A.: Steroids for airway problems in glandular fever *Journal of Laryngology & Otology* 1987;101:673-675.
49. Har –El G. Josephson J.S. Infectious mononucleosis complicated by lingual tonsillitis *The Journal of Laryngology and Otology* 1990;104: 651-653
50. Kalita J. Maurya P.K. Kumar B. et al. Epstein Barr virus encephalitis: clinical diversity and radiological similarity *Neurology India* 2011;59:605-607.
51. Doja A. Bitnun A. Ford Jones E.L. et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *Journal of Child Neurology* 2006;21:384-391.
52. Häusler M. Ramaekers V.T. Doenges M., et al. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patient *Journal of Medical Virology* 2002;68:253-263.
53. Kleinschmidt-DeMasters B.K. Gilden D.H. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system. *Brain Pathology*. 2001;11:440-451.
54. Hao Q. Saida T. Kuroki S. et al. Antibodies to gangliosides and galactocerebroside in patients with Guillain-Barré syndrome with preceding *Campylobacter jejuni* and other identified infections. *Journal of Neuroimmunology* 1998;81:116-126.
55. Connelly K.P, DeWitt L.D. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatric Neurology* 1994;10:181-184.
56. Cinbis M. Aysun S. Alice in Wonderland syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *British Journal of Ophthalmology* 1992;76:316.
57. Kanegane H. Nomura K. Miyawaki T. Biological Aspects of Epstein- Barr virus (EBV)- infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2002;44:239-249.

58. Nystad T. Myrmel H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *Journal of Clinical Virology* 2007;38:292-297.
59. Endo R. Yoshioka M. Ebihara T. et al. Clonal expansion of multiphenotypic Epstein-Barr virus-infected lymphocytes in chronic active Epstein-Barr virus infection *Medical Hypotheses* 2004;63:582-587
60. Kasahara Y. Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002;44:283-294.
61. Maeda A. Wakiguchi H. Yokoyama W. et al. Persistently High Epstein-Barr Virus (EBV) Loads in Peripheral Blood Lymphocytes from Patients with Chronic Active EBV Infection, *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 179:1012-5
62. LU Gen, XIE Zheng-de, ZHAO Shun-ying et al. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases *Chinese Medical Journal* 2009;122:262-266
63. Xia Guo, Qiang Li, Chen-Yan Zhou et al. Clinical risk factors for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in children with infectious mononucleosis *Chinese Journal Of Pediatrics* 2008;1: 69-73
64. Ramachandran B., Balasubramanian S., Abhishek N. et al. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children in a tertiary care hospital in India *Indian Pediatrics* 2011 48;1:31-5.
65. Jin Y.K. Xie Z.D. Yang S. et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 78 pediatric cases in mainland of China. *Chinese Medical Journal* 2010 123;11:1426-30.
66. Goldenberg D. Golz A. Netzer A. Epstein-Barr Virus and Cancers of the Head and Neck *American Journal of Otolaryngology* 2001;22:197-205.
67. Bashir R. Hochberg F. Wei M. Epstein-Barr virus and brain lymphomas *Journal of Neuro-Oncology* 1995;24:195-206,
68. Dytfeld D. Lewandowska M. Komarnicki M. Mononukleozą zakaźną powikłaną wstrząsem septycznym u dziewiętnastoletniej kobiety z zespołem mielodysplastycznym – opis przypadku *Współczesna Onkologia* 2006;10:528-532.
69. Kisiel E. Centkowski P. Warzocha K. Ostra białaczka szpikowa w przebiegu AIDS- opis przypadku *Współczesna Onkologia* 2009;3:144-149.
70. Baltzell K. Buehring G. Krishnamurthy S. Epstein-Barr virus is seldom found in mammary epithelium of breast cancer tissue using in situ molecular methods *Breast Cancer Research and Treatment* 2012;132:267-274.
71. Szostek S. Zawilińska B, Klimek M. i in. Czy obecność herpeswirusów w wydzielinie szyjki macicy może być czynnikiem rokowniczym patologii szyjki macicy kobiet zakażonych HPV? *Przegląd Epidemiologiczny* 2009; 63: 97 – 101
72. Lehtinen M. Koszela P. Ögmundsdottir H.M. et al. Maternal Herpesvirus Infections and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in the Offspring *American Journal of Epidemiology* 158;3 207-213.
73. Sehgal S. Mujtaba S. Gupta D. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: A preliminary study *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2010;53:63-67.
74. Schlehofer B. Blettner M. Geletneky K. I et al. Seroepidemiological analysis of the risk of virus infections for childhood leukemia *International Journal of Cancer* 1996; 65:584-90.

75. Chung H.J. Chi H.S. Jang S. et al. Epstein-Barr virus infection associated with bone marrow fibrin-ring granuloma. *American Journal of Clinical Pathology* 2010;133:300-304
76. Shaw R.K. Issekutz A.C. Fraser R. et al. Bilateral adrenal EBV-associated smooth muscle tumors in a child with a natural killer cell deficiency *Blood*. 2012 Mar 16 (Published online before print)
77. Piriou E. Asito A.S. Sumba P.O. et al. Early age at time of primary Epstein-Barr virus infection results in poorly controlled viral infection in infants from Western Kenya: clues to the etiology of endemic Burkitt lymphoma *Journal of Infectious Diseases* 2012; 205:906-13
78. Srivastava T. Zwick D. Rothberg P. Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrology* 1999;13:748-54.
79. Tsao L. Hsi E. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2007;31:1209-18
80. Karst J, Konopka L. Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna *Onkologia Polska* 2005;4:209-216.
81. Kasztelewicz B. Jankowska I. Pawłowska J. i in. Epstein-Barr virus DNA load in peripheral blood mononuclear cells and whole blood from pediatric transplant recipients. *Transplant Infectious Diseases* 2011;13: 471-479.
82. Malbrán A. Belmonte L. Ruibal-Ares B. X-linked lymphoproliferative syndrome, EBV virus infection and defects in cytotoxicity lymphocyte regulation *Medicina* 2003;63:70-6.
83. Pitetti R.D. Laus S. Wadowsky R.M. Clinical evaluation of a quantitative real time polymerase chain reaction assay for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection in children, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22:736–739.
84. Toussirot E. Roudier J. Epstein- Barr virus in autoimmune diseases *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22:883-896 .
85. Elliott S.L. Suhrbier A. Miles J.J. et al. Phase I Trial of a CD8+ T-Cell Peptide Epitope-Based Vaccine for Infectious Mononucleosis. *Journal of Virology* 2008;82:1448–1457.
86. Cohen J.I. Fauci A.S. Varmus H. et al. Epstein-Barr virus: an important vaccine target for cancer prevention. *Science Translational Medicine* 2011;3:107.
87. Buljevac D. van Doornum G.J. Flach H.Z. et al. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2005;76:1377-81.
88. Santiago O. Gutierrez J. Sorlozano A. et al. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2010;29:857–866
89. Roszkowiak B. Niemir Z. Udział wirusa Epsteina-Barr w patogenezie toczenia rumieniowatego układowego i chorób nerek *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2004; 58: 390-397.
90. Vernon S. Whistler T. Cameron B. et al. Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr Virus *BMC Infectious Diseases* 2006;6:15.
91. Janeczko J. Leczenie immunodelujące limfopenii u osób po przebyciu mononukleozy zakaźnej *Przegląd Epidemiologiczny* 2001;55:433-41
92. Kong-Sang Wan, Yi-Jung Yu, Wei-Fong Wu, Primary Epstein- Barr virus infection in 2-year-old children: report of 3 cases *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010;52:655-658

93. Sumaya C.V. Ench Y., Epstein – Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 75:1003, 1011.
94. Chan C.W. Chiang A.K. Chan K.H. et al.: Epstein-Barr virus associated infectious mononucleosis in Chinese children. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2003;22:974-978.
95. Chia-Chi Cheng, Luan-Yiu Chang, Pei-Lan Shao et al. Clinical manifestations and quantitative analysis of virus load in Taiwanese children with Epstein- Barr virus- associated infectious mononucleosis. *Journal of Microbiology Immunology and Infection* 2007;40:216-221
96. Chan K.H. Tam J.S. Peiris J.S. et al. Epstein–Barr virus (EBV) infection in infancy *Journal of Clinical Virology* 2001;21: 57–62.
97. Janeczko J. Mononukleozja zakaźna *Przegląd Epidemiologiczny* 2001;55:421-31
98. Li-Wei Gao, Zheng-De Xie, Ya-Yi Liu, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children Beijing, China *World Journal of Pediatrics* 2011;71:45-49
99. Ali Bülent Cengiz, Öge Çultu-Kantaroğlu, Gülten Seçmeer i in. Infectious mononucleosis in Turkish children *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52: 245-254
100. Keun Hyung Son, Mee Yong Shin Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children *Korean Journal of Pediatrics* 2011;54(10):409-413
101. Celtik C. Kucukugurluoglu Y. Balci D.B. et al. Evaluation of Clinical and Laboratory Features of Epstein-Barr Virus- Associated Acute Infectious Mononucleosis in Children *Trakya Universitesi Tip Fakultesi Dergisi* 2008;25:221-227
102. Zhao F. Peng H. Zeng B. Clinical analysis of infectious mononucleosis children with different ages. *Clinical Journal of General Practitioner* 2008;6:1133-1134.
103. Grotto I. Mimouni D. Huerta M. et al. Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults *Epidemiology and Infection* 2003;131: 683-689
104. Levine H. Mimouni D. Grotto I. et al. Secular and seasonal trends of infectious mononucleosis among young adults in Israel: 1978–2009 *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* Springer-Verlag 2011
105. Mozer-Lisewska I. Mania A. Pieczonka- Ruszkowska I. Analiza przebiegu klinicznego mononukleozy zakaźnej u dzieci w zależności od wieku *Nowiny Lekarskie* 2000; 69:260 – 269
106. Weber R. Hegenbarth V. Kaftan H. et al. Nasopharyngeal endoscopy adds to reliability of clinical diagnosis of infectious mononucleosis *Journal of Laryngology and Otology* 2001; 115: 792-795.
107. Dommerby H. Stangerup S.E. Stangerup M. et al. Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasonic scanning *Journal of Laryngology and Otology* 1986;100:573-9.
108. Hosey R.G. Kriss V. Uhl T.L. Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis *British Journal of Sports Medicine* 2008;42:974-7
109. Thompson S.K. Doerr T.D. Hengerer A.S. Infectious Mononucleosis and Corticosteroids Management Practices and Outcomes *Archives of Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2005;131:900-904
110. Figlerowicz M. Acyklowir w terapii przeciwwirusowej *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2003;3:178-182
111. Figlerowicz M. Najczęstsze postacie kliniczne zakażeń wywołanych przez wirusy z rodziny Herpesviridae *Przewodnik Lekarsza* 2006;3:61-67

112. Tsai M.H. Hsu C.Y. Yen M.H. et al. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk factor analysis for complications in hospitalized children *Journal of Microbiology Immunology and Infection* 2005; 38, 255-261.
113. Stenfors L.E. Bye H. Raisanen S. Causes for massive bacterial colonization on mucosal membranes during infectious mononucleosis: implications for acute otitis media, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2002;65: 233-240
114. Henkel Chretien J. How Frequent Is Bacterial Superinfection of the Pharynx in Infectious Mononucleosis Observations on Incidence, Recognition, and Management with Antibiotics. *Clinical Pediatrics* 1976;5:424-427
115. Endo L.H. Vassallo J. Sakano E. Brousset P. Detection of Epstein_Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2002;66: 223-226
116. Hızal K. Emekdaş G. Coşguner M. et al. A grubu beta hemolitik streptokok taşıyıcılığı. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 1997;7: 158-160.
117. Kutuya N. Kurosaki Y. Suzuki K. et al. Pharyngitis of infectious mononucleosis: computed tomography findings *Radiation Medicine* 2008 26:248–251.
118. Piecyk-Sidor M, Polz-Dacewicz M. Rola wirusa Epsteina-Barr w chorobach oczu *Postepy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2005; 59: 602-607
119. Nachiket S Dighe, Shashikant R Pattan, Sanjay B Bhawar et al. Infectious Mononucleosis : A Review. *Der Pharmacia Lettre*, 2009;1:182-192,
120. Lerner M. Beqaj S. Fitzgerald J.T. et al. Subset-directed antiviral treatment of 142 herpesvirus patients with chronic fatigue syndrome *Virus Adaptation and Treatment* 2010;2 47–57
121. Lerner M.A. Beqaj S.H. Deeter R.G. et al. Valacyclovir Treatment in Epstein-Barr Virus Subset Chronic Fatigue Syndrome: Thirty-six Months Follow-up *in vivo* 2007 21: 707-714
122. Lysel J. Wiegleb Edstrom D. Linde A. et al. Antiviral Therapy in Children with Hydroa Vacciniforme *Acta of Dermatology and Venereology* 2009; 89: 393–397
123. Keever-Taylor C.A. Behn B. Konings S. et al. Suppression of EBV release from irradiated B lymphoblastoid cell-lines: superior activity of ganciclovir compared with acyclovir. *Cytotherapy* 2003;5:323–335.
124. Balfour H.H. Hokanson K.M., Schacherer R.M. et al. A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis *Journal of Clinical Virology* 2007; 39: 16–21.
125. Gruhn B. Meerbach A. Hafer R. et al. Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1023–1025.
126. Van der Horst C. Joncas J. Ahronheim G. Lack of effect of peroral acyclovir for treatment of acute infectious mononucleosis *Journal of Infectious Diseases* 1991;164:788-792.
127. Adams L.A. Deboer B. Jeffrey G. Ganciclovir and the treatment of Epstein-Barr virus hepatitis *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:1758–1760.
128. Green M. Kaufmann M. Wilson J. et al. Comparison of Intravenous Ganciclovir Followed by Oral Acyclovir with Intravenous Ganciclovir Alone for Prevention of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Disease After Liver Transplantation in Children *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:1344–1349

129. Vouloumanou E.K. Rafailidis P.I. Falagas M.E. Current diagnosis and management of infectious Mononucleosis *Current Opinion in Hematol.* 2012;19:14-20.
130. De Paoli P. Epstein-Barr virus: novel patented therapeutics *Expert Opinion in Therapeutic Patents* 2010; 20:807–818.
131. Rafailidis P.I. Mavros M.N. Kapaskelis A. et al. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients *Journal of Clinical Virology* 2010;49:151–157
132. Indolfi G. Heaton N. Smith M. et al. Effect of early EBV and/or CMV viremia on graft function and acute cellular rejection in pediatric liver transplantation *Clinical Transplantation* 2012;26:55-61.
133. Kurowski M. Kuna P. Zespół przewlekłego zmęczenia *Alergia Astma Immunologia* 1997;2;4: 223-338
134. Craig T. Kakumanu S. Chronic Fatigue Syndrome: Evaluation and Treatment *American Family Physician* 2002 Vol. 65 No. 6:1080-1093
135. Klimas N. O'Brien K. Koneru A. Chronic Fatigue Syndrome: Inflammation, Immune Function, and Neuroendocrine Interactions *Current Rheumatology Reports* 2007, 9:482–487
136. Petrov D. Marchalik D. Sosin M. et al. Factors Affecting Duration of Chronic Fatigue Syndrome in Pediatric Patients *Indian Journal of Pediatrics* 2012;79:52-5.
137. Huang Y. Katz B.Z. Mears C. et al. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2010; 164:803–809.
138. Komaroff A.L. Fagioli L.R. Geiger A.M. et al. An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome. *American Journal of Medicine* 1996;100:56-64.
139. Straus S.E. Komaroff A.F. Wedner H.J. Chronic fatigue syndrome: point and counterpoint *Journal of Infectious Diseases* 1994;170:1-6
140. Soto N.E. Straus S.E. Chronic Fatigue Syndrome and Herpesviruses: the Fading Evidence *Herpes* 2000;7:46-50.

IX. SPIS TABEL, RYCIN I FOTOGRAFII

Tabele:

1. Główne antygeny ulegające ekspresji w fazie latentnej i litycznej zakażenia EBV
2. Jednostki chorobowe związane z zakażeniem EBV
3. Powikłania mononukleozy zakaźnej
4. Procesy rozrostowe w obrębie komórek nabłonkowych związane z infekcją EBV
5. Procesy rozrostowe w obrębie układu chłonnego związane z infekcją EBV
6. Częstość PTLD w zależności od rodzaju przeszczepianego organu
7. Klasyfikacja zaawansowania PTLD wg WHO
8. Wartości referencyjne wykonanych badań laboratoryjnych z uwzględnieniem wieku
9. Powiększenie węzłów chłonnych w obrębie płci
10. Najczęściej zgłaszane objawy z uwzględnieniem płci badanych dzieci
11. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy braku przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG
12. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy obecności przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG
13. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy braku przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM
14. Charakterystyka laboratoryjna pacjentów przy obecności przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM
15. Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM
16. Najczęściej zgłaszane objawy przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgM
17. Powiększenie poszczególnych grup obwodowych węzłów chłonnych w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG
18. Najczęściej zgłaszane objawy przy przyjęciu do szpitala w zależności od obecności w surowicy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV w klasie IgG
19. Charakterystyka laboratoryjna i serologiczna pacjentów nieleczonych acyklowirem
20. Charakterystyka laboratoryjna i serologiczna pacjentów leczonych acyklowirem

Ryciny:

1. Droga wnikania i uwalniania wirusa Epsteina-Barr w okolicy krypt migdałków podniebiennych
2. Odpowiedź serologiczna w ostrym zakażeniu wirusem Epsteina-Barr
3. Liczba erytrocytów (RBC) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
4. Liczba erytrocytów (RBC) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
5. Liczba leukocytów (WBC) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
6. Liczba leukocytów (WBC) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
7. Liczba płytek krwi (PLT) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
8. Liczba płytek krwi (PLT) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
9. Wartość hemoglobiny (HGB) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
10. Wartość hemoglobiny (HGB) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
11. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych

12. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
13. Aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) na początku hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
14. Aktywność aminotransferazy asparaginowej (AST) na końcu hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych
15. Ilość kreatyniny (CREA) we krwi przy przyjęciu do szpitala w zależności od wieku dzieci objętych badaniem
16. Wynik RTG klatki piersiowej w poszczególnych grupach wiekowych
17. Wynik badania USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych
18. Hepatomegalia w USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych
19. Splenomegalia w USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych
20. Hepatosplenomegalia w USG jamy brzusznej w poszczególnych grupach wiekowych
21. Obecność przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu w klasie IgM przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
22. Obecność przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu w klasie IgG przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
23. Powiększenie wątroby w badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
24. Powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
25. Hepatosplenomegalia w badaniu przedmiotowym przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
26. Limfadenopatia obwodowa przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
27. Ocena migdałków podniebiennych przy przyjęciu do szpitala w zależności od wieku dzieci objętych badaniem
28. Objawy zgłaszane przy przyjęciu do szpitala w poszczególnych grupach wiekowych
29. Wygląd migdałków podniebiennych przy przyjęciu do szpitala w zależności od płci
30. Występowanie zaburzeń neurologicznych w poszczególnych grupach wiekowych
31. Występowanie zaburzeń neurologicznych w zależności od płci badanych dzieci
32. Liczba hospitalizacji z powodu mononukleozy zakaźnej w danym miesiącu
33. Liczba erytrocytów (RBC) we krwi obwodowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
34. Liczba leukocytów (WBC) we krwi obwodowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
35. Liczba płytek krwi (PLT) we krwi obwodowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
36. Wartość hemoglobiny przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją

37. Wartość białka C-reaktywnego przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
38. Aktywność aminotransferazy alaninowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
39. Aktywność aminotransferazy asparaginowej przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
40. Obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgM przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
41. Obecność przeciwciał anti-VCA EBV w klasie IgG przy przyjęciu do szpitala w zależności od czasu trwania objawów przed hospitalizacją
42. Średnia liczba leukocytów stwierdzona u pacjentów w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) lub (-)
43. Średnia aktywność aminotransferazy alaninowej stwierdzona u pacjentów w zależności od obecności w surowicy przeciwciał anti-VCA EBV IgM (+) lub (-)
44. Średnia aktywność aminotransferazy asparaginowej stwierdzona u pacjentów w zależności od obecności surowicy przeciwciała anti-VCA EBV IgM (+) lub (-)
45. Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji (A)
46. Wpływ leczenia acyklowirem na długość hospitalizacji (B)
47. Zestawienie liczby erytrocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
48. Zestawienie liczby erytrocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
49. Zestawienie liczby leukocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
50. Zestawienie liczby leukocytów na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
51. Zestawienie liczby płytek krwi na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
52. Zestawienie liczby płytek krwi na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
53. Zestawienie wartości hemoglobiny na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
54. Zestawienie wartości hemoglobiny na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
55. Zestawienie wartości CRP na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
56. Zestawienie wartości CRP na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
57. Zestawienie aktywności aminotransferazy alaninowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
58. Zestawienie aktywności aminotransferazy alaninowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
59. Zestawienie aktywności aminotransferazy asparaginowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów nieleczonych acyklowirem
60. Zestawienie aktywności aminotransferazy asparaginowej na początku i końcu hospitalizacji u pacjentów leczonych acyklowirem
61. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek I)
62. Oznaczenia mocznika w przebiegu zapalenia nerek o etiologii EBV (przypadek I)
63. Oznaczenia kreatyniny w przebiegu zapalenia nerek o etiologii EBV (przypadek I)

64. Oznaczenia aktywności ALT i AST w przebiegu zapalenia wątroby o etiologii EBV (przypadek I)
65. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek II)
66. Oznaczenia aktywności ALT i AST w przebiegu zapalenia wątroby o etiologii EBV (przypadek II)
67. Oznaczenia GGTP i ALP u pacjenta z hiperbilirubinemią i zapaleniem wątroby o etiologii EBV
68. Oznaczenia wartości bilirubiny całkowitej i bezpośredniej u pacjenta hiperbilirubinemią i zapaleniem wątroby o etiologii EBV (przypadek II)
69. Oznaczenia LDH u pacjentki z MZ (przypadek III)
70. Oznaczenia aktywności ALT i AST u pacjentki z MZ (przypadek III)
71. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek III)
72. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek IV)
73. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV u chłopca z zespołem Downa (przypadek V)
74. Profil przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu EBV (przypadek VI)

Dokumentacja fotograficzna:

1. Powiększone węzły chłonne szyjne tworzące konglomeraty (przypadek III)
2. Wysypka na skórze klatki piersiowej w przebiegu zakażenia EBV (przypadek III)
3. Wysypka na skórze pleców i tułowia w przebiegu zakażenia EBV (przypadek III)
4. Obraz jamy ustnej i gardła w trakcie leczenia MZ (przypadek III)
5. Obraz jamy ustnej i gardła w przebiegu MZ (przypadek VI)
6. Obraz jamy ustnej i gardła podczas leczenia MZ (przypadek VI)
7. Powiększenie wątroby i śledziony w przebiegu MZ (przypadek VI)
8. Wysypka w przebiegu mononukleozy zakaźnej
9. Wysypka w przebiegu mononukleozy zakaźnej (II)
10. Obraz jamy ustnej i gardła w przebiegu MZ (I)
11. Obraz jamy ustnej i gardła w przebiegu MZ (II)

