

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## **Overview of the etiology, epidemiology, clinic, diagnostics, treatment and potential complications of infectious mononucleosis**

**Gabrielė Baltrūnaitė<sup>1</sup>, Ligita Bepalovaitė<sup>1</sup>, Karolina Buožytė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medicine Academy, faculty of Medicine*

### **Abstract**

Infectious mononucleosis is an acute viral infectious disease caused by the Epstein Barr virus. Once infected with the virus, it persists in the human body for the rest of life. Infectious mononucleosis is the most common in children and young adults under the age of 24, although the disease can also occur in older age. Up to 95% of the world's population is infected with the Epstein Barr virus. The disease presents with severe sore throat, fever, cervical lymphadenopathy, hepatic and splenic enlargement, and is serologically tested for heterophilic antibodies, Epstein Barr virus capsid antigen IgM, and IgG.

**Objective.** In this article, we will review the etiology, epidemiology, clinic, diagnostics, treatment options, potential complications of infectious mononucleosis and its possible association with COVID - 19 infection.

**Methods.** The research that has been done on the etiology, epidemiology, clinic, diagnostics, treatment and potential complications of infectious mononucleosis from February 2021 until March 2021 through search in Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect, BMJ Journal and other databases. Scientific literature sources not older than ten years were selected for the analysis.

**Keywords:** infectious mononucleosis, Epstein Barr virus, heterophilic antibodies, virus capsid antigen immunoglobulins.

# Infekcinės mononukleozės etiologijos, epidemiologijos, klinikos, diagnostikos, gydymo ir galimų komplikacijų apžvalga

Gabrielė Baltrūnaitė<sup>1</sup>, Ligita Bepalovaitė<sup>1</sup>, Karolina Buožytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

## Santrauka

Infekcinė mononukleozė – tai ūmi virusinė infekcinė liga, kurią sukelia Epšteino Barr virusas. Vieną kartą užsikrėtus virusu, jis visą likusį gyvenimą persistuoja žmogaus organizme. Infekcinė mononukleozė dažniausiai serga vaikai ir jauni suaugę iki 24 metų amžiaus asmenys, nors liga galima ir vyresniems. Iki 95% visų pasaulio gyventojų yra užsikrėtę Epšteino Barr virusu. Liga pasireiškia stipriu gerklės skausmu, karščiavimu, kaklo limfadenopatija, kepenų ir blužnies padidėjimu, o jai nustatyti atliekami serologiniai heterofilinių antikūnių, Epšteino Barr viruso kapsidės antigeno IgM ir IgG tyrimai.

**Tikslas:** šiame straipsnyje apžvelgsime infekcinės mononukleozės etiologiją, epidemiologiją, kliniką, diagnostiką, gydymą, komplikacijas ir galimą sąsają su COVID – 19 infekcija.

**Tyrimo metodai:** Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect, BMJ žurnalo ir kitose duomenų bazėse nuo 2021 vasario mėn. iki 2021 kovo mėn. publikuotų mokslinių tyrimų apie infekcinės mononukleozės etiologiją, epidemiologiją, kliniką, diagnostiką, gydymą ir galimas komplikacijas analizė. Analizėje atrinkti ne senesni nei dešimties metų moksliniai literatūros šaltiniai.

**Reikšminiai žodžiai:** infekcinė mononukleozė, Epšteino Barr virusas, heterofiliniai antikūniai, viruso kapsidės antigenų imunoglobulinai.

## Ivadas

Infekcinė mononukleozė yra ūmi infekcinė uždegiminė liga, pasireiškianti gerklės skausmu, kaklo limfmazgių padidėjimu, karščiavimu, pykinimu, galinti trukti porą savaičių. Dažniausiai šia liga serga paaugliai ir jauni suaugę. Pagrindinis infekcinės mononukleozės sukėlėjas yra Epštein Barr virusas. Infekcinė mononukleozė yra kliniškai svarbi liga dėl ilgai trunkančių sunkių ūmių simptomų ir ilgalaikių Epštein Barr viruso pasekmių, tokių kaip vėžio, imunodeficito išsivystymas ar autoimuninių ligų pasireiškimas [1].

## Etiologija

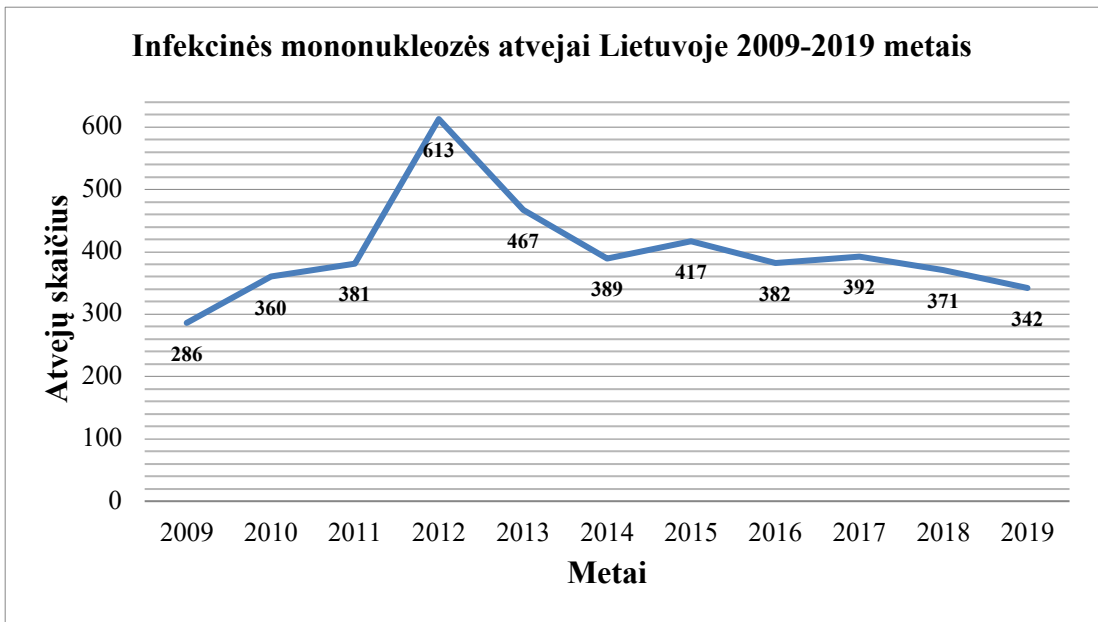
Epštein Barr virusas (EBV) – *herpesviridae* šeimai priklausantis virusas, kuris replikuojasi B grupės limfocituose, ryklės epitelinėse ląstelėse ir paausinės liaukos latako epitelinėse ląstelėse. EBV persistuoja atminties B ląstelėse ir vėliau gali iš naujo reaktyvuotis, sukeltamas infekciją. Tai reiškia, jog vieną kartą užsikrėtus EBV, virusas išlieka organizme visą gyvenimą. Virusas perduodamas artimo kontakto su sergančiuoju metu, dažniausiai seilėmis, ar naudojantis sergančio asmens higienos reikmenimis, bet yra galimi ir kiti, retesni, transmisijos būdai – atliekant kraujo perpylimą, organų transplantaciją ar lytinių santykių metu [1–3]. Inkubacinis EBV periodas yra 4-8 sav. Pirminės infekcijos metu, virusas replikuojasi burnos ertmėje, tiesiogiai

pažeisdamas tonzilių epitelines ir parenchimoje esančias B ląsteles. Virusų genomai periferiniame kraujyje gali būti randami 1-3 savaites prieš pasireiškiant infekcinės mononukleozės simptomams [1–4].

## Epidemiologija

90-95% visame pasaulyje gyvenančių žmonių iki 35 metų amžiaus yra užsikrėtę Epštein Barr virusu, o infekcine mononukleoze dažniausiai serga jauni asmenys, iki 24 metų. Vaikams iki 1 metų amžiaus infekcija yra ypač reta, kadangi kūdikiai turi pasyvų imunitetą, gautą iš motinos. Pirminė infekcija vaikų amžiuje mažiau paplitusi socialiai išsivysčiusiose aukštos ekonomikos šalyse dėl geresnių sanitarinių sąlygų [3,5].

ULAC duomenimis [6], 2009-2019 metų laikotarpyje Lietuvoje daugiausiai infekcine mononukleoze sergančių žmonių užfiksuota 2012 metais, visgi, kasmet infekcinės mononukleozės atvejų skaičius per metus išlieka panašus (žiūrėti grafiką Nr.1). Lietuvoje apie 80% infekcinės mononukleozės atvejų nustatoma iki 17 metų, maždaug 15% 18 - 24 metų amžiaus laikotarpyje, 4% – 25-34 metų amžiaus, o likusi dalis pavieniais atvejais pasireiškia vyresniame amžiuje (žiūrėti diagramą Nr.2). Daugiau nei pusei sergančiųjų prireikia hospitalizacijos dėl sunkių klinikinių simptomų pasireiškimo (žiūrėti diagramą Nr.1).



Grafikas Nr. 1 Infekcinės mononukleozės atvejai Lietuvoje 2009-2019 metais

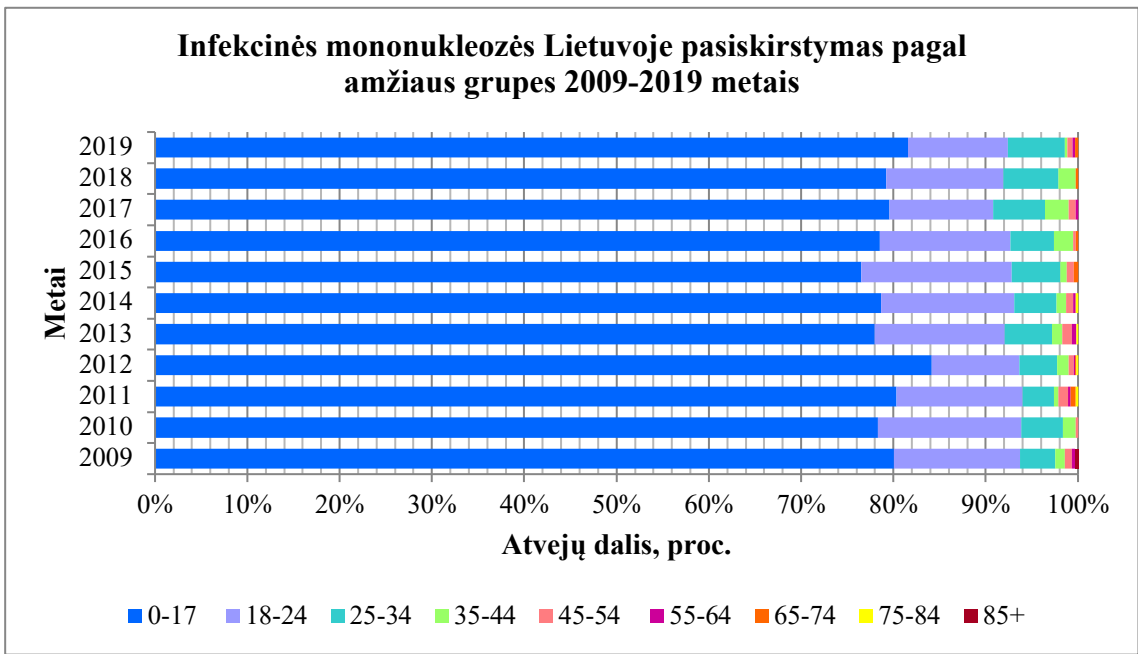


Diagrama Nr.2 Infekcinės mononukleozės Lietuvoje pasiskirstymas pagal amžiaus grupes 2009-2019 metais

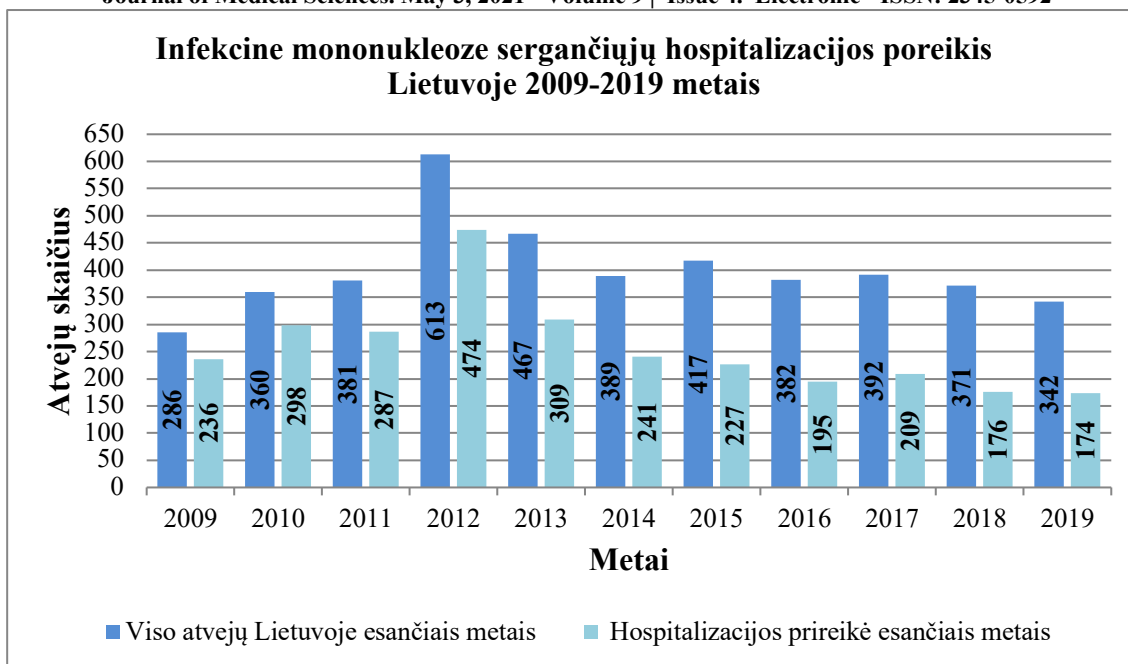


Diagrama Nr.1 Infekcinė mononukleozė sergančiųjų hospitalizacijos poreikis Lietuvoje 2009-2019 metais

### Klinika

Iki 98% visų sergančiųjų infekcinė mononukleozė pasireiškia gerklės skausmas, tonzilių padidėjimas, karščiavimas, didelis nuovargis. Būdinga abipusė užpakalinė ar priekinė kaklo limfadenopatija. Sergant infekcinė mononukleozė ant kietojo gomurio gali atsirasti trumpalaikių petechijų. Pacientai taip pat gali skųstis viso kūno raumenų skausmu ir dideliu bendru silpnumu. Ligai būdingas kepenų, blužnies padidėjimas, pykinimas, vėmimas [1–3,7]. Dėl splenomegalijos, kurią sukelia limfocitų ir atipinių limfoidinių ląstelių infiltracija, blužnis gali plyšti ir sukelti rimtų komplikacijų [5]. Mažiems vaikams tipiniai ligos simptomai gali ir nepasireikšti, todėl reikalingas ypatingas dėmesys tyrimams ir diferencinei diagnostikai, norint nustatyti teisingą diagnozę. Pagrindiniai ligos simptomai dažniausiai išnyksta per 10 dienų, tačiau

nuovargis ir kaklo limfmazgių padidėjimas gali išlikti iki mėnesio [1–3,7].

### Diagnostika

Infekcinę mononukleozę, sukeltą Epštein Barr viruso, reikėtų įtarti pacientams, ypač paaugliams ir jauniems suaugusiems, kuriems pasireiškia ūmūs ligos simptomai: stiprus gerklės skausmas, sutinęs kaklas, sąlygotas simetriško kaklo limfmazgių padidėjimo, febrilus karščiavimas ir didelis nuovargis. Ant ištinusių tonzilių paviršiaus gali būti matomos pilkšvos spalvos infekcinės apnašos [1–3].

Apnašos ant tonzilių taip pat gali atsirasti esant bakterinei streptokokinei infekcijai, todėl svarbu atskirti šias dvi ligas prieš pasirenkant gydymo taktiką [2,8].

Sergant citomegalo viruso sukelta infekcija ar toksoplazmose, gali būti į infekcinę mononukleozę panašūs simptomai.

Kasdienėje praktikoje, dėl tokio pačio pacientų gydymo, šių ligų diferencijuoti nėra būtina. Visgi, diferencinė diagnostika kliniškai svarbi tampa tada, kai simptomus pajaučia besilaukianti moteris, kadangi citomegalo viruso ir toksoplazmozės infekcijos yra susijusios su rimtomis nėštumo komplikacijomis [2].

Atlikus fizinį paciento ištyrimą ir įtarus infekcinę mononukleozę, reikėtų atlikti pigių ir greitą heterofilinių antikūnių testą. Šis testas atliekamas latex aglutinacijos būdu, naudojant arklio arba avies raudonųjų kraujo ląstelių substratą [5,9]. Visgi, ypač pirmąją ligos savaitę, 25% sergančiųjų testas gali parodyti klaidingai neigiamus rezultatus, todėl esant klinikiškai infekcijos simptomams ir gavus neigiamą testo rezultatą, infekcinės mononukleozės diagnozės atmeti negalima – tokiu atveju atliekamas jautresnis ir specifiskesnis specifinių Epštein Barr antikūnių tyrimas ELISA metodu. Epštein Barr infekciją patvirtina EBV VCA (viruso kapsidės antigeno) IgM antikūniai, organizme išliekantys 1-3 mėn. Šis testas yra laikomas vertingiausiu serologiniu markeriu ūmiai infekcinės mononukleozės infekcijai diagnozuoti. EBV VCA (viruso kapsidės antigeno) IgG antikūnių didžiausias kiekis randamas ūmios infekcijos metu, vėliau per kelias savaites – mėnesius mažėja ir persistuoja organizme visą gyvenimą. Teigiamas EBV VCA IgG atsakymas parodo, ar žmogus yra persirgęs infekcija ir turi susiformavusį imunitetą [2,3,5,7,9]. EBNA (branduolio antigeno) IgG organizme atsiranda maždaug 6-12 sav. po pradinių simptomų pasireiškimo ir persistuoja organizme visą gyvenimą [5,9].

Retais atvejais (esant imuninės sistemos sutrikimams, asmenims, kuriems perpiltas didelis kiekis kraujo, asmenims po organų transplantacijos) gali būti atliekama EBV DNR polimerazės grandininė reakcija. Visgi EBV DNR tiesiogiai su klinikiniais simptomais nekoreliuoja, todėl rezultatas turėtų būti interpretuojamas atsargiai [5,10].

Baltųjų kraujo kūnelių kiekis, sergant infekcine mononukleoze, siekia 12 -18 x 10<sup>9</sup>/l. Daugiau nei 50% randami mononukleariniai limfocitai. Atipiniai limfocitai atsiranda pirmąją simptomų savaitę, antrąją ligos savaitę daugiau nei 20% padidėja baltųjų kraujo kūnelių kiekis [7].

Kepenų funkciniai rodikliai (AST, ALT), sergant infekcine mononukleoze, 2-3 kartus viršija viršutinę normos ribą. Pakilimas atsiranda per antrą ūmios infekcijos savaitę ir pradingsta per sekančias 2-6 sav. [5]. Bilirubino kiekis kraujyje 40% pacientų gali būti pakilęs [9].

Viršutinio pilvo aukšto echoskopija, siekiant įvertinti blužnies ir kepenų dydį, rutiniškai nerekomenduojama, nes nekeičia tolimesnės gydymo taktikos [5].

## Gydymas

Specifinis infekcinės mononukleozės gydymas vis dar neatrastas. Pagrindinis ligos gydymas apsiriboja tik užtikrinta hidratacija, analgetikais, antipiretikais. Rekomenduojamas lovos režimas, visgi per didelis priverstinis poilsio režimas lėtina gijimą. Acikloviras ar antihistamininiai vaistai nerekomenduojami [2,9,11,12]. Kortikosteroidai rutiniškai neskiriami dėl galimos imunosupresijos išsivystymo ir išaugančios bakterinės superinfekcijos rizikos

[9,11]. Gerklės skausmui malšinti vartojamos pastilės ar purškalai į gerklę, taip pat galimas gerklės gargaliavimas su 2% lidokaino tirpalu. Dėl splenomegalijos galimas blužnies plyšimas, užsiimant aktyvia fizine veikla, todėl didesnė sportinė veikla galima praėjus mėnesiui po infekcinės mononukleozės diagnozavimo [1,10,13].

Prieš paskiriant gydymą tikslinga atlikti serologinius kraujo tyrimus, siekiant atskirti bakterinę ir virusinę infekciją. Neišsiaiškinius simptomų atsiradimo kilmės, pacientams, sergantiems infekcine mononukleoze, paskyrus antibakterinį gydymą, išauga viso kūno bėrimo rizika [14]. Odos pažeidimas dažniausiai atsiranda praėjus 2-10 dienų po antibakterinės terapijos pradžios ir pasireiškia išplitusiu simetrišku makulopapuliniu bėrimu visame kūno paviršiuje [15]. Žinoma, jog dažniausiai bėrimas atsiranda vartojant Amokciliną arba Ampiciliną, tačiau ir kiti penicilinų derivatai ar kitų antibiotikų klasių (makrolidų, chinolonų, cefalosporinų) medikamentai gali sukelti lėto tipo hipererginės reakcijos sąlygotą makulopapulinį bėrimą [15,16].

### **EBV ir COVID – 19 infekcija**

Austrijoje, Insbruko Medicinos universiteto Intensyvios terapijos skyriuje atliktas mažos imties retrospektyvinis tyrimas. Tyrime dalyvavo 2020.03.26 - 2020.04.20 laikotarpyje Intensyvios terapijos skyriuje nuo COVID-19 infekcijos dėl kvėpavimo nepakankamumo gydomų 20 pacientų, kuriems reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija. Kontrolinė grupė parinkti intensyvios terapijos skyriuje dirbtine plaučių ventiliacija gydomi,

tačiau nesergantys COVID – 19 infekcija pacientai. Rasta, jog 78% COVID-19 pacientų nustatyta EBV viremija (39% net virš 1000IU/ml). Lyginant su COVID-19 infekcija nesergančiais asmenimis, EBV viremijos paplitimas ir lygis nustatytas statistiškai reikšmingai aukštesnis COVID-19 infekcija sergantiems. Rasta statistiškai reikšminga koreliacija tarp EBV viremijos ir interleukino – 6 (IL-6) kiekio tarp COVID-19 sergančių pacientų, lyginant su COVID-19 infekcija nesergančiais. Gauti duomenys rodo, jog EBV viremija labai paplitusi tarp sunkiai COVID-19 sergančių asmenų, kuriems pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas. Padidėjęs IL-6 lygis rodo, kad EBV viremija stipriai susijusi su sisteminiu uždegimu. Tolimesni tyrimai reikalingi, siekiant išsiaiškinti, ar Epštein Barr virusas COVID-19 infekcijos patogenezėje veikia kaip papildomas uždegiminis sukėlėjas, dar labiau bloginantis sunkiai COVID-19 infekcija sergančių asmenų sveikatos būklę [17].

### **Komplikacijos**

Nepaisant to, jog infekcinės mononukleozės simptomai pračina per kelis mėnesius, Epštein Barr virusas gali sukelti sunkias ir ilgalaikes ligos komplikacijas. Viena iš tokių – lėtinė aktyvi EBV infekcija, galinti pasireikšti infekcinės mononukleozės klinikiniais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, limfadenopatija, splenomegalija ar hepatitu, o tiriant kraują, randamas pakilęs EBV DNR kiekis. Sergant infekcine mononukleoze, galima kvėpavimo takų obstrukcija [1,9]. Organizme persistuojantis EBV ilgalaikėje perspektyvoje retais atvejais

gali sąlygoti limfomas, hemofagocitinio sindromo išsivystymą [1,9,18,19].

### Apibendrinimas

Infekcinė mononukleozė yra porą savaitių – mėnesių trunkanti ūmi virusinė infekcinė, dažniausiai jaunų žmonių, liga, sukeliama Epstein Barr viruso, daugiausia plintančio seilėmis. Pagrindiniai infekcinės mononukleozės simptomai yra karščiavimas, stiprus gerklės skausmas, kaklo limfmazgių padidėjimas, hepatosplenomegalija. Įtariant infekcinę mononukleozę, atliekamas heterofilinių antikūnių testas. Dėl pirmąją ligos savaitę galimo klaidingai neigiamo heterofilinių antikūnių testo, tolimesniai diagnostikai turėtų būti atliekami EBV VCA IgM ir IgG tyrimai. Infekcinės mononukleozės gydymas simptominis. Gydant infekcinę mononukleozę svarbu, jog pacientai tinkamai laikytųsi gydytojo paskirto gydymo ir poilsio režimo, siekiant išvengti tokių komplikacijų kaip blužnies plyšimas, lėtinės aktyvios EBV infekcijos ir net vėžinių susirgimų, sąlygojamų EBV.

### Literatūra

1. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* Springer Verlag; 2015; 211–40.
2. Ebell MH. Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis - American Family Physician. *Am. Fam. Physician*. 2004
3. Womack J, Jimenez M. Common Questions About Infectious Mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2015; 15;91(6):372-376.
4. Cohen JI. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv Exp Med Biol*.

Springer New York LLC; 2018; 477–93.

5. Mononucleosis syndromes. *Infectious Disease Advisor*
6. Ataskaitos - ULAC <http://www.ulac.lt/ataskaitos#metines>
7. Sick and tired of being tired and sick: laboratory investigation of glandular fever. *Better medicine. Best Tests Issue 16*; 2012. [https://bpac.org.nz/BT/2012/docs/best\\_tests\\_oct2012\\_glandular\\_pages\\_10-17.pdf](https://bpac.org.nz/BT/2012/docs/best_tests_oct2012_glandular_pages_10-17.pdf)
8. Patrick G P Charles. Infectious mononucleosis. *Australian Family Physician* Vol. 32, No. 10. 2003; 785-788.
9. Michael S Omori. Infectious Mononucleosis (IM) in Emergency Medicine Treatment & Management. *Medscape*. 2019 <https://emedicine.medscape.com/article/784513>
10. Ada'a Medical Knowledge Team. Signs of Epstein-Barr Virus. 2020
11. Michael Mohseni; Michael P. Boniface; Charles Graham. Mononucleosis. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470387/>
12. Pagano JS, Whitehurst CB, Andrei G. Antiviral drugs for EBV. *Cancers (Basel)*. MDPI AG; 2018 /pmc/articles/PMC6025560/
13. Mayo clinic. Mononucleosis. Mayo clinic health library. 2020 <https://www.nchmd.org/education/mayo-health-library/details/CON-20154562?fbclid=I>
14. Almasi, G Ternak. Clinical aspects of the diagnosis and treatment of infectious mononucleosis in primary care and in departments of infectious diseases. 2001;142(17):899-903. PMID: 11373892 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11373892/>
15. Ónodi-Nagy K, Bata-Csörgő Z, Varga E,



Kemény L, Kinyó Á. Antibiotic Induced Cutaneous Rash in Infectious Mononucleosis: Overview of the Literature. 2015 m.;

16. Rajaii R, Furniss M, Pui J, Bender B. A New Trigger of Morbilliform Eruption in the Setting of Atypical Infectious Mononucleosis.

17. Lehner GF, Klein SJ, Zoller H, Peer A, Bellmann R, Joannidis M. Correlation of interleukin-6 with Epstein–Barr virus levels in COVID-19. Crit Care BioMed Central Ltd; 2020 m.;24. Gauta:

[/pmc/articles/PMC7682685/](#)

18. Bakkalci D, Jia Y, Winter JR, Lewis JEA, Taylor GS, Stagg HR. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: A systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. J Glob Health University of Edinburgh; 2020 m.

[/pmc/articles/PMC7125417/](#)

19. Fujiwara S, Nakamura H. Chronic active epstein–barr virus infection: Is it immunodeficiency, malignancy, or both? Cancers (Basel). MDPI AG; 2020 p. 1–15.

[/pmc/articles/PMC7692233/](#)