

*Małgorzata Polz-Dacewicz, Agnieszka Stec, Renata Koncewicz\**

## ZAKAŻENIA WIRUSEM CYTOMEGALII I EPSTEINA-BARR U DZIECI

Samodzielna Pracownia Wirusologii AM w Lublinie

Kierownik: *M. Polz-Dacewicz*

\* Dziecięcy Szpital Kliniczny w Lublinie

Dyrektor: *J. Szarecki*

*Badano występowanie swoistych przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii (CMV) i Epsteina-Barr (EBV) u dzieci hospitalizowanych z różnych przyczyn, podejrzanych o zakażenie tymi wirusami. Ich obecność często stwierdzano u pacjentów z chorobą nowotworową (40%). Infekcję CMV stwierdzano głównie u noworodków i niemowląt. U 14% zakażonych dzieci stwierdzono współzakażenie CMV, EBV.*

*Słowa kluczowe: zakażenie CMV, zakażenie EBV, hospitalizowane dzieci*

*Key words: CMV infection, EBV infection, hospitalised children*

### WSTĘP

Wirusy EBV i CMV należą do rodziny *Herpesviridae*. Podobnie jak inne wirusy z tej rodziny, posiadają zdolność przetrwania w komórkach gospodarza po zakażeniu pierwotnym. Ponadto mają tendencję do okresowej reaktywacji i wydzielania się w moczu i innych płynach ustrojowych, co sprawia, że wirusy te bardzo łatwo rozprzestrzeniają się w środowisku. W uboższych społeczeństwach zakażenie EBV, podobnie jak CMV, jest nabywane we wczesnym okresie życia i wtedy przebiega zwykle bezobjawowo. Zakażenie w późniejszym wieku może się wiązać z licznymi powikłaniami. CMV i EBV są wirusami o względnej chorobotwórczości, ich patogenność jest uwarunkowana stanem immunologicznym osoby zakażonej. Wirusy te są poważnym zagrożeniem dla osób z obniżoną odpornością, do jakich należą pacjenci poddawani leczeniu immunosupresyjnemu. Podobnie, z powodu niedojrzałości układu immunologicznego, szczególnie podatne na zakażenie wirusem CMV są płody i noworodki, u których wirus jest częstą przyczyną poważnych wad rozwojowych. Zakażenia CMV dotyczą 1-2% wszystkich żywo urodzonych noworodków, co czyni cytomegalię jednym z najczęstszych zakażeń wrodzonych. Pomimo, że 85% tych noworodków nie wykazuje klinicznych objawów po urodzeniu, to jednak u 10-17% pojawiają się późne następstwa (1). Niezwykle częste są również zakażenia nabyte w czasie porodu i w okresie okołoporodowym. Szczególną grupę ryzyka zakażenia CMV stanowią pacjenci poddawani przeszczepom narządów. Ulegają oni zakażeniu zarówno pierwotnemu, które dotyczy 70-88% biorców serone-

gatywnych przed przeszczepem, jak i wtórnemu, polegającemu na reaktywacji zakażenia utajonego (2, 3). Zakażenia są najczęstszą przyczyną niepowodzeń transplantacji, a nawet zgonów pacjenta.

Celem pracy była ocena częstości występowania zakażeń wirusem cytomegalii i Epsteina-Barr u hospitalizowanych dzieci.

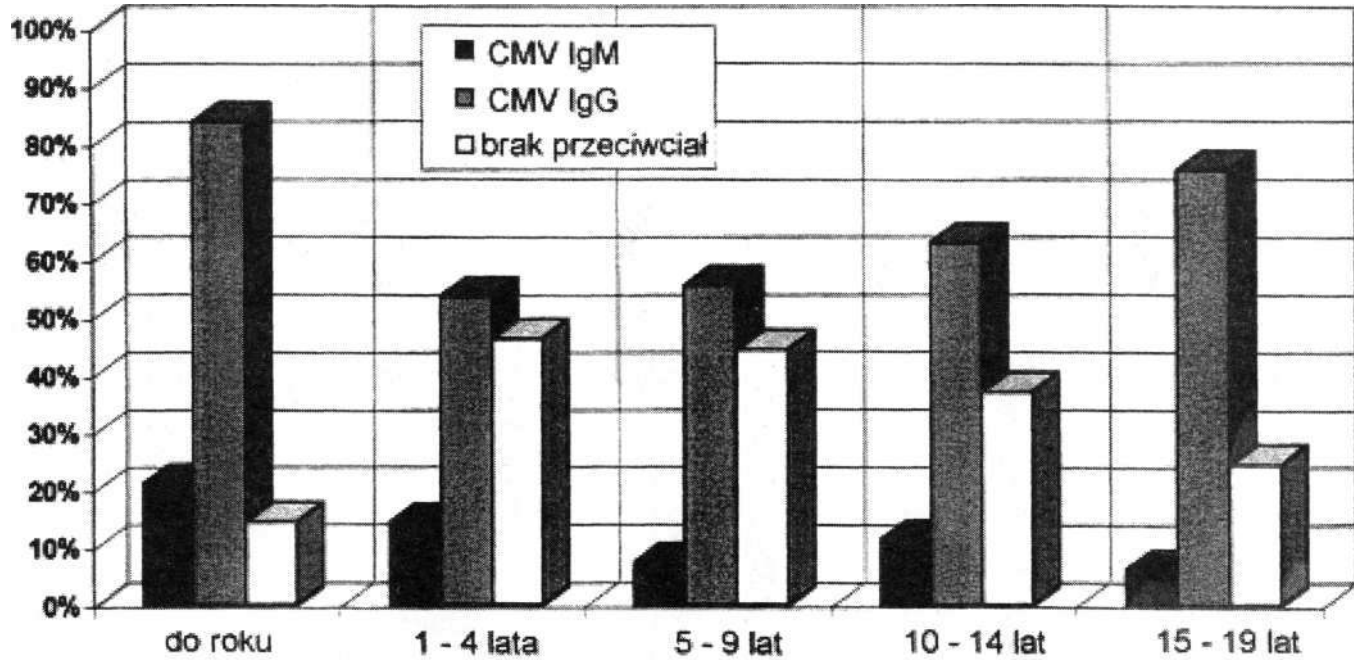
## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 175 pacjentów Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie hospitalizowanych w 1998 r., u których objawy kliniczne nasuwały podejrzenie zakażenia wirusem cytomegalii lub Epsteina-Barr. Badania w kierunku CMV wykonano u 165 osób, zaś w kierunku EBV u 125. 115 pacjentów badano w kierunku obu wirusów. Rozpoznanie zakażenia CMV lub EBV ustalano na podstawie badania swoistych dla danego wirusa przeciwciał. W surowicy krwi pacjentów oznaczano miano przeciwciał: EBVCA IgM, EBVCA IgG, EBNA IgG lub/i CMV IgM, CMV IgG metodą ELISA przy użyciu zestawów firmy Organon Teknika. Decydujące znaczenie miało wykrycie swoistych dla danego wirusa przeciwciał w klasie IgM. U 20 osób (16 z nich to noworodki i niemowlęta) dodatkowo poszukiwano DNA wirusa cytomegalii metodą hybrydyzacji. Poziom kwasu nukleinowego cytomegalowirusa w surowicy krwi pacjentów oznaczano przy pomocy zestawu Murex Hybrid Capture System.

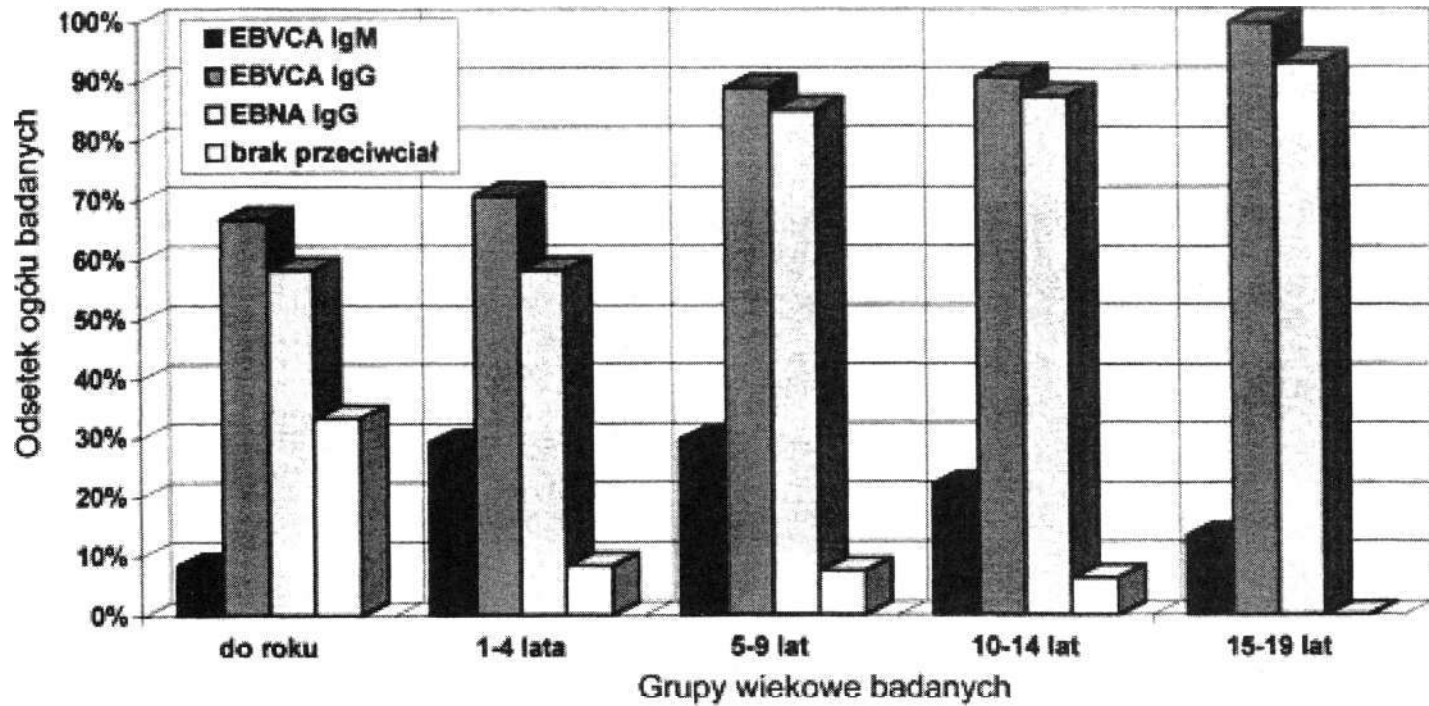
## WYNIKI

Analiza wyników wykazała, że przeciwciała w klasie IgG przeciwko wirusowi cytomegalii były obecne u 70,3% badanych dzieci, zaś przeciwko wirusowi Epsteina-Barr u 82,8%. Poziom seropozytywności zmieniła się wraz z wiekiem badanych (ryc. 1 i 2). W przypadku EBV odsetek seropozytywnych wzrósł z 66,7% do 100% w grupie najstarszych dzieci; w przypadku CMV od 53,6% (dzieci w wieku 1-4 lata) do 73,3%. Wysoki odsetek (83,9%) osób CMV IgG-dodatnich w najmłodszej grupie dzieci („do roku”) wiąże się z obecnością przeciwciał matczynych w krwiobiegu dziecka.

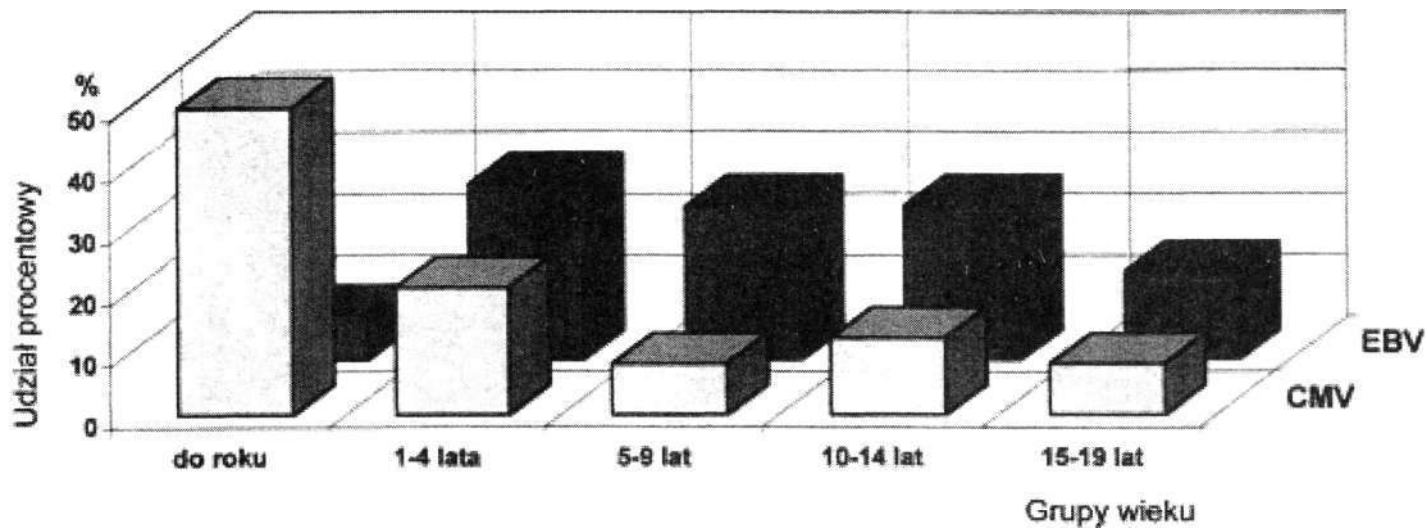
Dodatnie miano przeciwciał w klasie IgM przeciwko wirusowi cytomegalii stwierdzono u 24 osób (14,5% badanych) i u 26 osób (20,8%) przeciwko wirusowi Epsteina-Barr. Zakażenia CMV lub EBV stwierdzano głównie u dzieci z chorobami krwi, a w przypadku wirusa cytomegalii największą grupę stanowiły noworodki i niemowlęta. Struktura grupy pacjentów, u których zakażenie potwierdzono badaniami serologicznymi różni się dla obu wirusów, co przedstawiono na ryc. 3. Największy odsetek (50%) CMV-IgM-dodatnich dotyczył dzieci poniżej pierwszego roku życia, wśród których było dwukrotnie więcej chłopców niż dziewczynek. Spośród 60 dzieci, u których obserwowano różnorodne wady wrodzone albo inne objawy mogące nasuwać podejrzenie cytomegalii, rozpoznanie to potwierdzono badaniami serologicznymi u 15 z nich, co stanowi 25% badanych. Tylko w jednym przypadku można z całą pewnością stwierdzić, że zakażenie było wrodzone, ponieważ charakterystycznemu dla cytomegalii wrodzonej zespołowi objawów towarzyszyło zakażenie potwierdzone laboratoryjnie przed ukończeniem 3 tygodnia życia. U większości pozostałych dzieci można mówić tylko o prawdopodobieństwie wrodzonej cytomegalii, ponieważ badanie było wykonane zbyt późno (przeciwciała a-CMV IgM oznaczano najczęściej pomiędzy 4 tygodniem a 2 miesiącem życia). DNA wirusa wykryto u dwóch osób (10% badanych). U zakażonych dzieci



Ryc. 1. Częstość występowania przeciwciał CMV IgM i CMV IgG w poszczególnych grupach wiekowych badanych  
Fig. 1. Prevalence of CMV IgM and CMV IgG antibodies by age



Ryc. 2. Częstość występowania przeciwciał EBVCA, IgM, EBVCA IgG i EBNA IgG w poszczególnych grupach wiekowych badanych  
 Fig. 2. Prevalence of EBVCA IgM, EBVCA IgG and EBNA IgG antibodies by age



Ryc. 3. Występowanie przeciwciał CMV IgM i EBVCA IgM. Podział procentowy seropozytywnych dzieci wg wieku  
Fig. 3. Prevalence of CMV IgM and EBVCA IgM antibodies by age. Percentage by age

stwierdzano różnorodne wady wrodzone (wodogłowie, hipotrofia wewnątrzmaciczna, hipoplazja nerek, mukowiscydoza), opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, czy drgawki. Zmianom tym często towarzyszyło zapalenie płuc. Ponadto w tej grupie zakażonych znajdowało się czworo dzieci urodzonych przedwcześnie.

Wśród pacjentów, u których stwierdzono obecność wysokich mian przeciwciał EBVCA IgM obserwowano różnorodne objawy będące powikłaniem niedawno przebytej mononukleozy zakaźnej. Najczęściej stwierdzano u nich zapalenie płuc, oskrzeli, zatok. Często powikłaniem była również trombocytopenia.

Wysokie miana przeciwciał przeciw CMV lub EBV w klasie IgM obserwowano u 20 osób z chorobą nowotworową (głównie z nowotworami krwi - 11 osób (55%), w ośmiu przypadkach były to ostre białaczki limfoblastyczne). Wśród zakażonych wirusem cytomegalii czy Epsteina-Barr, pacjenci z chorobami nowotworowymi stanowili odpowiednio 30% i 50%. U 4 pacjentów obserwowano współzakażenie CMV i EBV. W trzech przypadkach zakażeniu EBV towarzyszyły bardzo wysokie miana a-CMV IgG.

## DYSKUSJA

Rozpoznanie zakażenia opieraliśmy na badaniach serologicznych. Obecność swoistych przeciwciał w klasie IgM świadczy o zakażeniu pierwotnym. Ze względu na swą swoistość i wysoką czułość, bardzo pomocnym badaniem we wczesnej diagnostyce zakażeń CMV i EBV są metody biologii molekularnej pozwalające na wykrywanie kwasu nukleinowego wirusa. Ich wysoką swoistość i czułość potwierdza się szczególnie u osób z immunosupresją (4). Wyniki badań serologicznych mogą być u tych pacjentów fałszywie ujemne ze względu na niewydolność układu odpornościowego (5).

Należy zwrócić uwagę na znaczne trudności w różnicowaniu cytomegalii wrodzonej i nabytej, co niejednokrotnie podkreślają inni autorzy (6, 7). Częściej występują zakażenia okołoporodowe związane z obecnością wirusa w wydzielinie układu moczowo-płciowego lub w mleku matki. Wydalanie wirusa utrzymuje się niekiedy przez kilka miesięcy po porodzie.

U 4 pacjentów stwierdzono współzakażenie CMV, EBV. W trzech przypadkach swoiste przeciwciała wykrywano w tym samym czasie dla każdego z wirusów. Wydaje się więc, że obie infekcje pojawiły się równocześnie. Niektórzy autorzy (8, 9, 10) donoszą, że cytomegalowirus może być szczególnie aktywnym induktorem innych wirusów z rodziny *herpes*.

Na zakażenie wirusem CMV i EBV szczególnie narażone są osoby z obniżoną odpornością, a wśród nich ogromna liczba pacjentów z nowotworami, które często wiążą się z upośledzeniem odporności różnego stopnia. Stan immunosupresji wynika albo z samej choroby, albo z jej leczenia. Leczenie cytostatykami pogłębia immunosupresję, powoduje limfopenię, monocytopenię i granulocytopenię z upośledzeniem funkcji tych krwinek (11). W następstwie doprowadza to do upośledzenia odpowiedzi komórkowej. W trakcie trwania chemioterapii u co trzeciego pacjenta dochodzi do epizodów gorączkowych (12), które wymagają rozpoznania etiologicznego. Zapobieganie i monitorowanie zakażeń rozwijających się w trakcie trwania chemioterapii jest zatem bardzo istotnym elementem leczenia wspomagającego. Uzyskane wyniki wska-

zują na konieczność diagnostyki w kierunku CMV i EBV, szczególnie u dzieci z chorobami nowotworowymi.

### WNIOSKI

Przeprowadzone badania wykazały, że zakażenia wirusem cytomegalii i Epsteina-Barr są częste u hospitalizowanych dzieci. Największy odsetek zakażonych stwierdzono wśród dzieci z chorobami nowotworowymi. W związku z tym wydaje się uzasadnione prowadzenie w tej grupie pacjentów rutynowej diagnostyki w kierunku zakażenia wirusem EBV i CMV.

*M Polz-Dacewicz, A Stec, R Koncewicz*

### CMV AND EBV INFECTIONS IN CHILDREN

#### SUMMARY

CMV and EBV infections are common in humans. In immunocompetent persons those infections are usually asymptomatic but in immunocompromised can manifest as a severe disease. CMV is a common cause of congenital infections. It is also a frequent complication in transplant recipients.

The aim of this study was to assess the prevalence of CMV and EBV infections among hospitalized children. Specific antibodies against CMV and EBV were detected in serum by ELISA test. Presence of CMV DNA was determined in leucocytes by Murex Hybrid Capture System. CMV and EBV infections were defined as the presence in serum IgM-class specific antibodies. Obtained results indicate that CMV and EBV infections are frequent in immunocompromised patients. Among patients with CMV or EBV infection, 40% have been diagnosed with cancer, most of whom with hematologic malignances: leucaemia or lymphoma. CMV and EBV coinfection was detected in 14% of infected children. Of all patients with CMV, 50% were neonates and infants. Congenital infection was diagnosed only in one case. The remaining infections were acquired during perinatal period or later.

#### PIŚMIENICTWO

1. Sobieszcańska BM. Zakażenia wrodzone - problem aktualny. *Mikrobiol Med* 2000;24/25:26-352.
2. Prokurat S. Śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane zakażeniem wirusem cytomegalii u chorych z obniżoną odpornością. *Nowa Klin* 1995;(3):56-59.
3. Barańkiewicz G, Juszczyk J. Zakażenie wirusem cytomegalii - przegląd zagadnienia. *Hepatol Pol* 1996;3(4):239-45.
4. Siennicka J, Durlik M, Litwińska B, i in. Identification of cytomegalovirus (CMV) infection by different laboratory methods in renal transplant recipients undergoing triple-drug immunosuppressive treatment. *Acta Microbiol Pol* 1999;48:61-71.
5. Zawilińska B, Węglarska D, Gruszka AM, i in. Częstość zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u chorych z niedoborem immunologicznym w przebiegu złośliwych i niezłośliwych chorób krwi. *Acta Haematol Pol* 1996;27:65-71.
6. Zawilińska B, Kruszewska M, Stopyrowa J, i in. Cytomegalia wrodzona i nabyta niemowląt potwierdzona badaniami wirusologicznymi. *Przegl Lek* 1995;52:354-7.
7. Włazłowski J, Chlebna-Sokół D, Ligenza I, i in. Zakażenie wirusem cytomegalii u noworodków i niemowląt - obserwacje własne. *Przegl Ped* 2000;30:136-9.
8. Aalto SM, Linnavuori K, Peltola H, i in. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection. *J Med Virol* 1998;56:186-91.

9. O'Neill HJ, Shirodaria PV. Virus-specific antibodies to Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus and rubella virus in renal transplant patients with cytomegalovirus infections. *J Infect* 1992;24:301-9.
10. Hornef MW, Bein G, Fricke L, i in. Coincidence of Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus infection, and rejection episodes in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995;60:474-80.
11. Krzakowski M. Zakażenia u chorych z neutropenia po chemioterapii. Zapobieganie i leczenie. *Nowotwory* 1995;45,supl.2:23-33.
12. Juszczyk J, Gładysz A. Diagnostyka różnicowa chorób zakaźnych. Wyd. 3. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996:137-61.

**Adres autorek:**

Małgorzata Polz-Dacewicz  
Samodzielna Pracownia Wirusologii  
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM  
ul. Lubartowska 85, 20-123 Lublin