

# MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ CU VIRUSUL EPȘTEIN-BARR LA COPII, PATICULARITĂȚILE CLINICE ȘI DE DIAGNOSTIC

Stela Cornilov, Galina Rusu, Ludmila Bârca, Alla Chistol

Catedra Boli infecțioase a F.E.C.M.F. , Clinica Boli infecțioase la copii USMF „Nicolae Testemițanu” , Spitalul Clinic Municipal de Boli contagioase de Copii

## Summary

### *The infectious mononucleosis of EBV in children. Clinical and diagnosis aspects*

Infectious mononucleosis (IM) is an acute infectious disease characterized by fever, lymphadenopathy, tonsillitis, hepatosplenomegaly. The clinical and diagnosis aspects of infectious mononucleosis are described in this article. The object of the study included 60 children under the age of 15 , who were hospitalized in the Municipal Children's Infectious Diseases Hospital during 2009-2011 years.

## Rezumat

Mononucleoza infecțioasă (MI) este o maladie infecțioasă acută, caracterizată prin febră, adenopatie, amigdalită și hepatosplenomegalie. În acest articol sunt elucidate particularitățile clinice și de diagnostic ale MI, la 60 copii cu vârsta până la 15 ani, internați pe parcursul anilor 2009-2011 în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii.

## Actualitatea

Actualitatea temei se explică prin circulația largă a agentului patogen în populație. Conform datelor bibliografice gradul de infectare a populației cu Ebștein-Barr virus (EBV) este foarte înalt, atingând 80-95% la populația adultă pe glob și în mare măsură, depinde de nivelul socio-economic al țării. În Republica Moldova gradul de infectare (seroprevalența) a populației cu infecția cu EBV conform datelor Centrului de Sănătate Publică constituie 96% din populația adultă [2]. Incidența medie anuală în 1992 – 2000 a MI a constituit 0,97 la 100.000 populație, însă a crescut considerabil în ultimii ani ( figura 1).

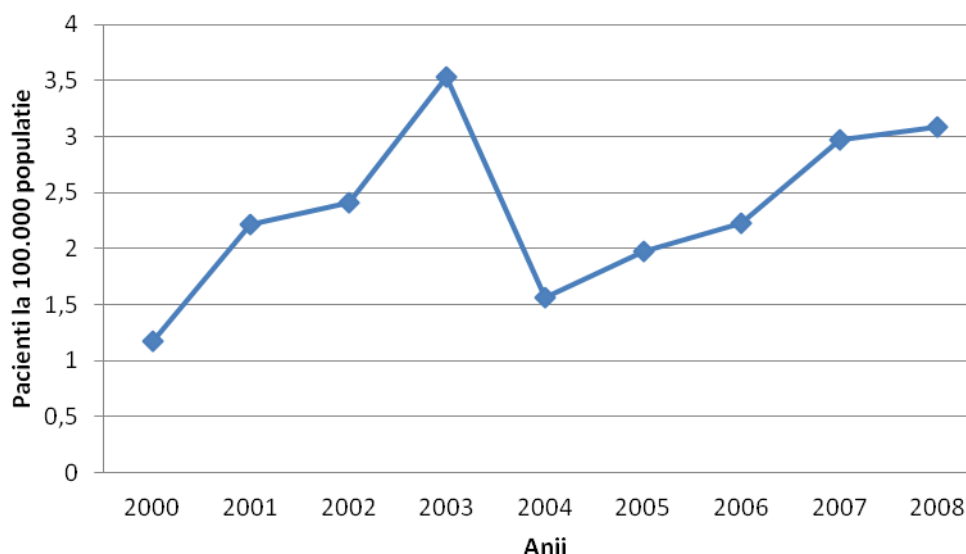


Figura 1. Incidența MI cu EBV in Republica Moldova.

Actualitatea temei nu este limitată doar prin creșterea incidenței MI, dar și prin unele particularități ale bolii, cum ar fi: oncogenitatea și imunosupresia EBV; excreția asimptomatică de EBV, care poate fi cauza extinderii infecției la indivizii receptivi din populație, chiar dacă contagiozitatea bolii nu este foarte crescută; transformarea primoinfecției în forme cronice și recidivante [6,7].

Patogenia bolii și relațiile EBV cu limfomul Burkitt și cancerul nazofaringian situează această infecție la marginea sectorului oncogenic ca o punte de legătură între bolile virale și modificările maligne ale celulelor. EBV ca agent oncogenic, ridică unele probleme privind relația mononucleozei infecțioase cu unele boli maligne (leucemia limfatică, boala Hodgkin și cancerul nazofaringian) [6,9]. Cea mai importantă problemă este oncogenitatea EBV pentru om, pentru care s-au adus următoarele dovezi:

- Bolnavii cu anumite tumori prezintă titruri ridicate de anticorpi față de EBV.
- Evidențierea EBV (genomul viral) în celulele din limfomul Burkitt și ale cancerului nazofaringian.
- Proprietatea EBV de a schimba elementele limfoide în linii celulare continue, limfoblastoide (imortalizarea celulelor B).

Particularitatea infecției cu EBV este infectarea limfocitelor B, după ce virusul dobândește capacitatea de a persista mult timp în organism. Infecția cu virus posedază de numeroase mecanisme de imunosupresie, ceea ce poate duce la infecția cronică [3,9].

### **Obiectivele**

Studierea și evidențierea particularităților clinice și de diagnostic a MI cu EBV la copii în dependență de vârstă.

### **Materiale și metode**

Studiul pe tema ” Mononucleoza infecțioasă cu virusul Epstein-Barr la copii, particularitățile clinice și de diagnostic” a fost efectuat în baza Spitalului Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii în cadrul catedrei Boli Infecțioase F.E.C.M.F. În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu vârsta până la 15 ani confirmați cu infecție cu MI, internați pe perioada anilor 2009-2011. Fișele de observație a pacienților s-au studiat retrospectiv prin evaluarea datelor epidemiologice, manifestărilor clinice, evoluției bolii și monitorizarea parametrilor paraclinici. Examinările paraclinice au inclus: analiza generală a sângelui - hemoleucograme cu determinarea limfocitelor atipice; analiza generală a urinei - analiza după Niciporenko; analiza biochimică a sângelui - bilirubina serică și fracțiunile ei, ALAT, ASAT, testul cu timol,  $\beta$ -lipoproteidele; reacții serologice specifice - ELISA; examinări paraclinice - USG organelor abdominale.

Diagnosticul a fost stabilit în baza anamnezei epidemiologice, examenelor clinice, paraclinice și serologice. La toți pacienții s-au cercetat markerii serologici ai infecției cu Epstein-Barr virus (EBV VCA IgM, EBV VCA IgG, EBV EAD IgG, EBV EBNA IgG), cu Cytomegalovirus (anti-CMV IgM și IgG), cu virusurile hepatitice B și C (AgHBs, anti HBcor sum, anti HCV), Chlamydia trachomatis (IgM și IgG) și Toxoplasma gondii (IgM, IgA, IgG) prin ELISA.

### **Rezultate și discuții**

Conform datelor obținute, incidența maximă a îmbolnăvirilor, se înregistrează la copii între 3 și 7 ani. Această categorie de vârstă constituie 46,7% din lotul total al bolnavilor și ocupă primul loc în structura morbidității după vârstă. Locul doi ocupă copiii până la 3 ani (36,7%) (figura 2).

Ponderea băieților a fost de 58,3% (n - 35), a fetițelor - 41,7% (n - 25). Prevalența maximă a copiilor cu MI cu EBV internați în spital s-a înregistrat în lunile reci ale anului, în deosebi primavara și toamna. Distribuția bolnavilor pe lunile anului relevă două vîrfuri - în aprilie și în noiembrie (figura 3).

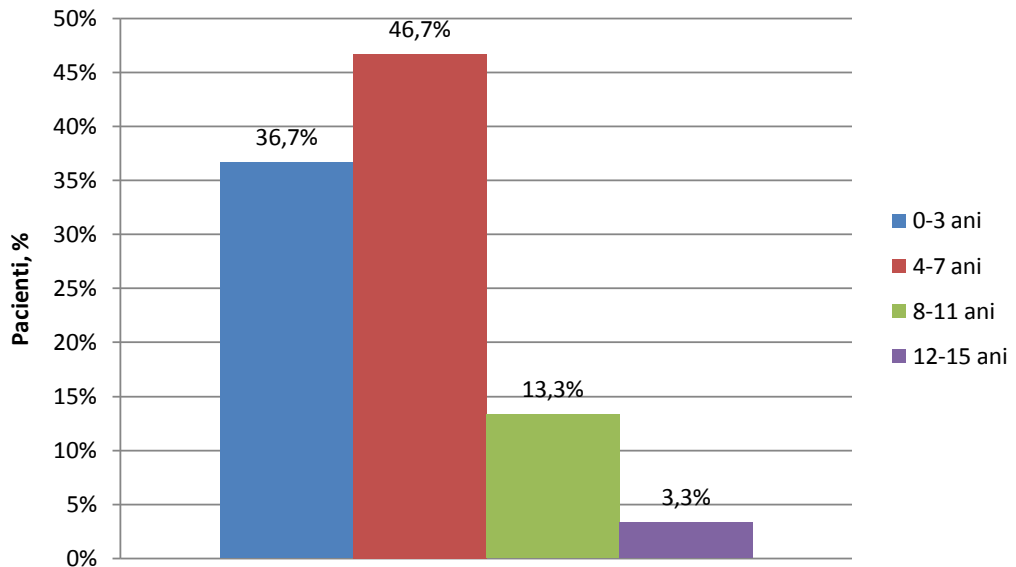


Figura 2. Repartizarea pacienților cu MI cu EBV după vârstă.

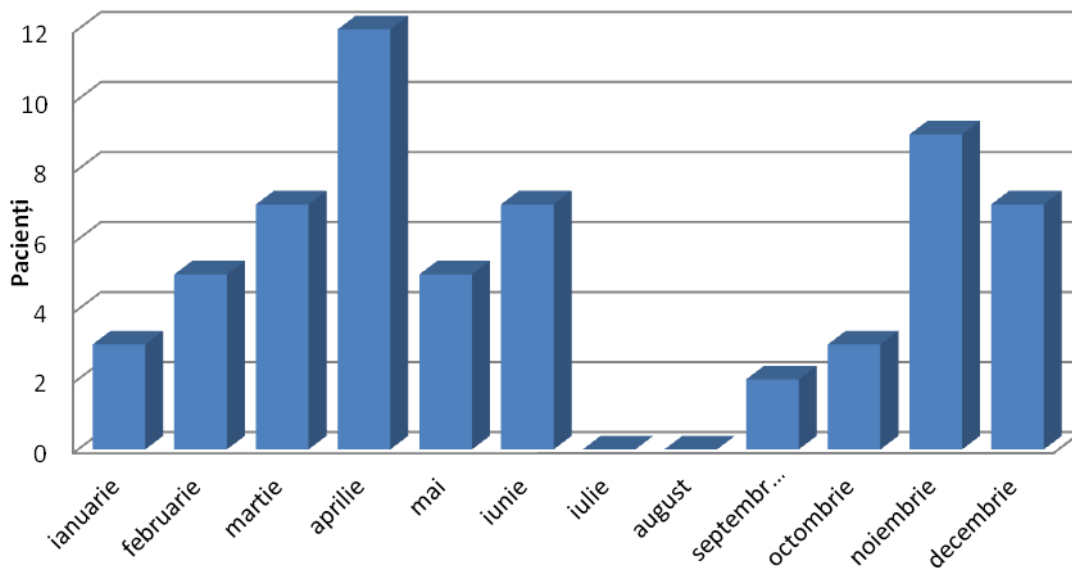


Figura 3. Distribuția pacienților cu MI cu EBV pe lunile anului.

Majoritatea copiilor (72,5%) incluși în studiu, până la momentul internării, au fost examinați de către medicul de familie. La 2/3 copii din primele zile ale bolii a fost indicat tratament cu antibiotice. În toate cazurile tratamentul în condiții de ambulator nu a ameliorat starea generală, favorizând internarea tardivă. Medicul care a dispus trimiterea bolnavului, a suspectat: amigdalită purulentă (62,5%) și/sau IRA (11,5%); mai rar - hepatită virală (8,5%), infecție enterovirală (5%). Diagnosticul de MI a fost suspectat numai în 12,5% din cazuri.

La secția de internare diagnosticul de monucleoză infecțioasă a fost stabilit mult mai frecvent (43,3%). La ceilalți pacienți diagnosticul era: amigdalită acută (30%), IRA (13,3%), hepatită virală (11,7%), scarlatină (1,7%).

Astfel, putem constata că diagnosticul de MI e dificil de stabilit doar în baza tabloului clinic, deoarece această maladie se caracterizează prin polimorfism clinic și similitudine cu alte infecții ceea ce complică diagnosticul precoce al MI.

Limfadenopatia generalizată a fost apreciată la momentul internării la toți 60 de pacienți (100%), fiind manifestată prin ganglioni limfatici tumefiați, elastici, mobili, neaderenți și fără modificări ale țesuturilor adiacente. Ganglionii limfatici submandibulari erau tumefiați la toți 60 (100%) copii; cei laterocervicali- la 50 copii. (83,3%).

Amigdalita purulentă s-a constatat la 38 copii (65,5%), necrotică - 3 (5,2%), eritematoasă - 17 (29,3%) copii. Autorii din SUA cât și cei din Rusia prezintă date conform cărora amigdalită cu depuneri purulente a fost depistată la 83,7% pacienți, inclusiv în 4,5% din cazuri – amigdalită pseudomembranoasă [4,8]. Cercetările efectuate în clinica de boli infecțioase la copii la Institutul de medicină în numele N.I.Pirogov din Moscova de asemenea confirm incidența înaltă a amigdalitei purulente în MI cu EBV (79,8 %), astfel dovedind geneza bacterio-virusologică a amigdalitei în MI cu EBV. Locul trei după prevalența semnelor ocupă febra. Ea a fost prezentă la 55 copii (91,7%). Durata febrei în 63,6% din cazuri era de 5 zile, peste 5 zile s-a constatat în 29,1% din cazuri, de 7-10 zile - 6 % din copii. La 54 copii cu MI a fost depistată hepatomegalia. Hepatomegalie peste 3 cm sub rebordul costal a fost determinată la 23 copii (42,6%). Splenomegalia era prezentă la 40 de copii (66,7%) La palpate splina s-a determinat cu 2-3 cm sub rebordul costal, netedă, indoloră, elastică la 25 (62,5 %) pacienți și cu 4 – 6 cm sub rebordul costal - la 7. Eruptii cutanate au fost prezente la 11 copii (18,3%), ele au evaluat sub formă maculo-papuloasă în 8 cazuri sau erupția peteșială în 3 cazuri.

Astfel, cele mai frecvente semne în MI cu EBV sunt - limfadenopatia (100%), amigdalita (96,7%), febra (91,7%). Hepatomegalia pronunțată (peste 3 cm) și splenomegalia sunt întâlnite destul de frecvent: 42,6% și 66,7% respectiv. Eruptii cutanate s-au constatat în 18,3% din cazuri și sunt precedate de administrarea antibioticelor.

Manifestările hematologice la momentul internării în staționar s-au caracterizat prin anemie - la 16 (26,7%) copii, leucocitoză – la 32 (53,3%) copii sau normocitoza la 28 (46,7%) copii. La 42 copii (70%) cu MI sa determinat limfocitoză cu monocitoză și în 37 de cazuri (61,6%) au fost vizualizate limfocite atipice, cu citoplasmă intens bazofilică ("celule albastre") și vacuolizată.

Manifestări de hepatită cu semne de citoliză hepatică cu hipertransaminazemie moderată (ALT, AST) au fost determinate la 29 (48,3%) copii. Semne de colestază biliară, cu hiperbilirubinemie peste 50 mcmmol/l și cu valori crescute de fosfatază alcalină au fost depistate la 4 copii cu vârsta până la 3 ani. Creșterea nivelului de  $\gamma$ GTP s-a confirmat la 5 copii (8,3%).

Diagnosticul mononucleozei infecțioase cu virusul Epstein-Barr a fost stabilit în baza datelor serologice (ELISA) prin determinarea markerilor infecției cu EBV. Diagnosticul primoinfecției cu EBV a fost stabilit la 40 (66,7%) pacienți prin prezența anticorpilor IgM către antigenul capsidei virale (VCA) și antigenului precoce (EA) și absența anticorpilor specifici către antigenul nuclear (EBNA IgG). Diagnosticul de infecție latentă cu EBV în reactivare s-a stabilit prin aprecierea prezenței anticorpilor specifici către EBNA IgG și VCA IgG și/sau VCA IgM și EA IgG la 16 pacienți (26,7%). Diagnosticul infecției latente cu EBV prin decelarea anticorpilor specifici către antigenul nuclear (EBNA IgG) și antigenul capsidei virale (VCA IgG) în absența VCA IgM, EA IgG s-a stabilit la 4 copii (6,6%).

Toți copiii incluși în studiu au beneficiat de tratament patogenetic și sindromal. Tratamentul a inclus: antibiotice (în cazul suprainfecției bacteriene) - penicilină, macrolide, cefalosporine; antipiretice, antihistaminice (la copii care au prezentat erupții alergice), hepatoprotectoare, vitamine. În 66,7% de cazuri copii au urmat tratamentul cu  $\alpha$ 2 $\beta$  interferon recombinant (Viferon) în doze corespunzătoare vârstei.

Evoluția bolii la toți pacienții a fost benignă, maladia a decurs în formă medie la 45 copii, în forma gravă la 15 copii. În forme severe de MI copiii au urmat tratament cu corticosteroizi (prednizolon, dexametazon) în doze de 1mg/kg/zi, timp de 1 – 3 zile. Durata tratamentului de staționar în medie - 9,8 zile.

Evoluția bolii la toți pacienții a fost benignă, maladia a decurs în formă medie la 45 (75%) copii, în forma grava la 15 (25%) copii. În urma tratamentului de staționar starea pacienților s-a ameliorat: a dispărut febra, a regresat hepatomegalia și splenomegalia. La

momentul externării limfadenopatia generalizată se mai aprecia la toți pacienții, cu o micșorare vădită a dimensiunilor. Hepatomegalia peste 1,5 cm sub rebordul costal a fost determinată la 30 copii. Cazuri de persistență a febrei nu au fost înregistrate, la toți copiii la momentul externării temperatura corporală a fost în limitele normei.

### **Concluzii**

- 1) Studiul clinico-epidemiologic efectuat a demonstrat incidența maximă a MI cu EBV la copii de vârstă 3-7 ani (46,7%) și o sezonabilitate de toamnă-primăvară.
- 2) Mononucleoza infecțioasă s-a manifestat prin sindroame clinice tipice: febră (91,7%), limfadenopatie (100,0%), amigdalită (96,7%), splenomegalie (66,7%), hepatomegalie (48,3%), inclusiv peste 3 cm sub rebordul costal (42,6%).
- 3) MI cu EBV la copii până 3 ani mai frecvent a evoluat în forme grave și medii.
- 4) Limfocite atipice “celule albastre” în hemoleucograma copiilor din studiu s-au observat în 61,6% din cazuri.
- 5) Hipertransaminazemie sa înregistrat în 48,3% din cazuri respectiv, ceea ce confirmă prezența hepatitei cu EBV, care s-a înregistrat predominant la copii sub 3 ani.

### **Bibliografie**

1. “The Increasing Importance of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and the Human Herpesviruses Types 6, 7 and 8” Recommendations from the International Herpes Management Forum, 1995, 34 p.
2. Birca L., Rusu G., Spanu C., Prisacari V., Cornilov S., "Opțiuni de perfecționare a criteriilor de diagnostic in mononucleoza infecțioasă la copii" in "Analele Științifice a USMF“N.Testemițanu”", ediția V, volumul III, 2004.
3. Glenna B Winnie, "Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection", eMedicine Journal, 2002, Volum 3, Number 4.
4. Gregory A. Storch "Diagnostic Virology" Clinical Infectious Diseases 2000; 31:739-751.
5. Marinescu G, “Limfocitoza și mononucleoza infecțioasă” 2004,p.76.
6. Muray P. G., Young L.S.,” The role the Epstein-Barr virus in human disease “ Journal Frontiers in Bioscience 2002; no.7,p.519-540.
7. Rusu Galina, Alexina Galețchi și alți “Boli infecțioase la copii”, 2012,p.131
8. Боковой А.Г.,Ковалев И.В.:”Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей”.Матер.III Конгресса педиатров-инфекционистов России.” Акт.Вопросы инфекционной патологии у детей.Инфекция и иммунитет”М.,2004, с.37.
9. Учайкин В.Ф., “Руководство по инфекционным болезням у детей” 2002 стр.262 .

## **INFECȚIA CONGENITALĂ CU CITOMEGALOVIRUS**

**Ludmila Bârcă, Stela Cornilov, Galina Rusu, Victoria Arventieva**

Catedra de Boli Infecțioase F.E.C.M.F., Clinica Boli Infecțioase la copii USMF ”Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii

### **Summary**

#### ***Congenital cytomegalovirus infection***

Congenital Cytomegalovirus Infection (IC CMV) is a disease characterized by clinical polymorphism and congenital severe malformations. In Moldova, the degree of infection (seroprevalence) of people with CMV is very high - 98,2%. The clinical, diagnosis and treatment aspects of children with congenital CMV infection are described in this article. The object of the study included 39 children under the age of 1,5 years, who were hospitalized in the Municipal Children’s Infectious Diseases Hospital during 2008-2011 years.