



# Инфекциозна мононуклеоза – клинични особености по материали на хоспитализирани пациенти в две отделения (УНГ и Педиатрия) от Старозагорски регион

*Infectious Mononucleosis – clinical presentation based on materials of two wards-otorhinolaryngology and pediatrics in Stara Zagora region*

В. Цанева, П. Руев, М. Панайотова, А. Бачовска,  
Г. Стоянов, М. Михов, Т. Димитров

*МБАЛ „Тракия“ Стара Загора*

V. Tzaneva, P. Rouev, M. Panayotova, A. Bachovska,  
G. Stoyanov, M. Mihov, T. Dimitrov

*Trakia Hospital Stara Zagora*

## Резюме

Инфекциозната мононуклеоза е заболяване, характерно за подрастващите, причинено от Epstein-Barr virus (EBV). Класическите прояви са фебрилитет, лимфаденопатия, ангина и отпадналост. Типичните лабораторни отклонения включват лимфоцитоза с наличие на атипични мононуклеари в диференциалната формула, както и положителна серология спрямо антигените на EBV. Обект на проучването са 45 пациенти с инфекциозна мононуклеоза, постъпили на лечение в две отделения на МБАЛ „Тракия“ – гр. Стара Загора (УНГ и педиатрично отделение) за период от 2 години. Анализирани са пол, възраст, анамнестични и клинични данни, степен на чернодробно засягане, лабораторни показатели, терапевтично повлияване и усложнения. В по-голямата част от случаите заболяването се извява в лека или средно тежка форма, с пълно възстановяване за 3 – 4 седмици след приложение на симптоматично лечение. В 53,3% от случаите е наблюдаван EBV хепатит. Пациентите с усложнения (обструкция на дихателните пътища) са 6,7%. Внимателното мониториране на състоянието и адекватни терапевтични мерки осигури благоприятен изход на последните. В изследваната серия не са наблюдавани пациенти, показани за хирургично лечение.

## Увод

Още от 1800 година се описва заболяване, протичащо с фебрилитет, ангина и увеличени лимфни възли, което са назовавали тогава „Жлезиста треска“.

За първи път Th. Sprunt и Fr. Evans въвеждат диагнозата инфекциозна мононуклеоза в статията: „Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infection (infectious mononucleosis)“, публикувана в Bulletin of the Johns Hopkins Hospital през 1920 г. (1, 3).

## Abstract

Infectious mononucleosis is caused by the ubiquitous Epstein-Barr virus (EBV). The disease is characterized by fever, lymphadenopathy, tonsillopharyngitis and fatigue. The laboratory findings include lymphocytosis with an elevated number of atypical lymphocytes seen on peripheral smear and a heterophile or EBV-specific antibody response. It is a common condition usually affecting adolescents and young adults.

The purpose of our study was to review the clinical signs and laboratory findings in patients, diagnosed with IM during the previous 2 years. The information from 45 patients, including age, sex, history and physical findings, liver involvement, laboratory data, management practices and treatment outcomes were analyzed.

Most cases were mild to moderate in severity with full recovery taking place from three to four weeks and required only supportive care. In some patients complications may develop. Patients with severe airway obstruction should be closely monitored by the clinicians to receive the proper treatment. Corticosteroid therapy may be indicated but should be carefully assessed and used only in cases when the benefits outweigh the potential risks. Surgical treatment (tonsillectomy) is a very rare option in some special cases.

## Introduction

Since the 1800s, infectious mononucleosis has been recognized as a disease presented with of fever, pharyngitis and adenopathy, described with the term „glandular fever“.

For the first time Th. Sprunt and Fr. Evans introduce the diagnosis infectious mononucleosis in the article: „Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infection (infectious mononucleosis)“, published in in the Bulletin of the Johns Hopkins Hospital in 1920 (1, 3).

В края на 60-те години на миналия век е направена връзката между инфекциозната мононуклеоза и EBV (Epstein –Barr Virus). Той е ДНК-вирус, принадлежащ към семейство Herpesviridae и се нарича още Human herpes virus 4 (HHV-4). Съществуват и други инфекциозни агенти, които могат да причинят подобни симптоми: Cytomegalovirus (CMV), HIV-1, Toxoplasma gondii, Human herpes virus-6 (HHV-6). Много по-рядко вирусният хепатит, лептоспирозата, бруцелозата, Parvovirus B(19) и Coxsackie B viruses-B3 и B4 могат да се изляват като мононуклеозоподобна инфекция (2).

Съществуват различия във времето за среща с вируса в зависимост от социално-икономическия статус. В развиващите се страни инфекцията с вируса е най-често през първите 3 години, като серологични маркери за среща с нея имат почти всички индивиди до 10-та година от живота си. В развитите страни е установено, че в тази възрастова група половината от децата са имали среща с вируса. Около 90% от възрастните пациенти (над 40-годишна възраст) имат придобит имунитет спрямо EBV (2, 3).

Вирусът се предава чрез орофарингеалните секрети, инфектира В клетките на орофарингеалния епител; а циркулиращите В клетки разпространяват инфекцията към ретикулоендотелната система. Така след инфекция на В лимфоцитите с EBV се развива хуморален и клетъчен имуноен отговор. В основата на диагностичните тестове е установяването на антитела, насочени към структурните протеини на вируса (4, 8).

Целта на настоящото проучване е да направим епидемиологична и клинична характеристика на хоспитализираните за период от две години пациенти с инфекциозна мононуклеоза (ИМ).

## Материали и методи

Обект на проучването са 45 пациенти на възраст от 5 месеца до 34 години (средна възраст 11.4 години, SD ...) с ИМ, хоспитализирани в педиатрично и УНГ отделение на МБАЛ „Тракия“ – Стара Загора за периода от април 2014 г. до ноември 2016 г.

## Резултати

Проучването обхваща 27 лица от мъжки пол и 16 от женски, като възрастовото разпределение показва предимно засягане на подрастващите (Фиг. 1, 2; Табл. 1, 2).

The association between infectious mononucleosis and EBV was described in the late 1960s.

EBV is a DNA virus belonging to the herpes family- Herpesviridae and is also called Human herpes virus 4 (HHV-4). Similar symptoms could be caused by other infectious agents such as: Cytomegalovirus (CMV), HIV-1, Toxoplasma gondii, Human herpes virus-6 (HHV-6). Less commonly viral hepatitis, leptospirosis, brucellosis or Parvovirus B (19) and Coxsackie B viruses-B3 and B4 could present as mononucleosis-like illness (2).

There are differences in time for acquiring the virus depending on the socio-economic status. In developing countries, infection with the virus is most common during the first three years of life and serological markers for an encounter with the virus have almost all individuals up to 10 years age.

About 90% of adults (over 40 years) have acquired immunity against EBV (2, 3).

The virus is transmitted by oropharyngeal secretions, infects B cells of oropharyngeal epithelium; and circulating B cells spread infection to the reticuloendothelial system.

Thus, after infection of B lymphocytes by EBV humoral and cellular immune response develops. The basis of diagnostic tests is the establishment of antibodies directed to structural proteins of the virus (4, 8).

The study aim is to determine the epidemiological and clinical characteristics of the hospitalized patients with infectious mononucleosis for a two years period.

## Materials and Methods

The object of the study are 45 patients aged from 5 months to 34 years (medium age 11.4 years) diagnosed with infectious mononucleosis and hospitalized in the Wards of pediatrics and otorhinolaryngology of MHAT „Trakia“ in Stara Zagora for the period April 2014 – November 2016.

## Results

The study includes 27 male and 16 female individuals and the adolescents and young adults are affected most often. (Fig. 1, 2; Tabl. 1, 2).



Фиг. 1. Разпределение по пол

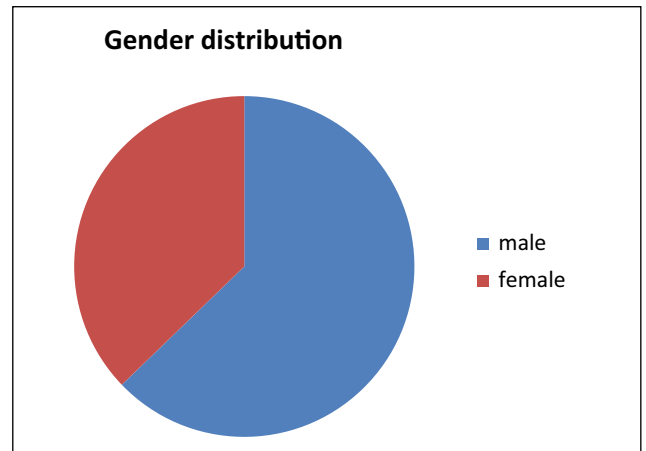


Fig 1. Gender distribution

Таблица 1. Разпределение по възраст

0-4 г.	5-17 г.	18-29 г.	над 30 г.
15	18	10	2 (32 и 34 г.)

Tabl. 1. Age distribution

0-4y.	5-17y.	18-29y.	above 30y.
15	18	10	2 (32 and 34 )



Фиг. 2. Разпределение по възраст

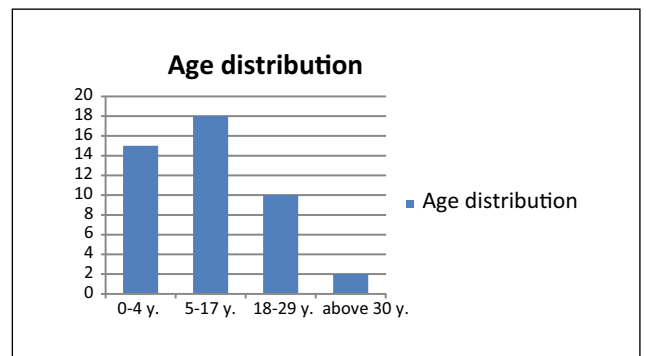


Fig. 2. Age distribution

Таблица 2. Разпределение на клиничните симптоми по възраст

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ	ВЪЗРАСТОВИ ГРУПИ			
	< 4 г. (%)	4-18 г. (%)	18-30 г. (%)	> 30 г. (%)
Фебрилитет	100	94	80	
Ангина	87	100	90	50
Лимфаденомегалия	87	78	80	50
Чернодробно засягане	80	72	90	50
Спленомегалия	47	33	10	50
Периорбитален оток	13	11	10	
Обрив	33	11	40	50

Tabl. 2. Clinical signs in the different age groups

CLINICAL SIGNS	AGE GROUPS			
	< 4 y. (%)	4-18 y. (%)	18-30 y. (%)	>30 y. (%)
Fever	100	94	80	
Tonsillitis	87	100	90	50
Lymphadenomegaly	87	78	80	50
Hepatic involvement	80	72	90	50
Splenomegaly	47	33	10	50
Periorbital edema	13	11	10	
Rash	33	11	40	50

Класическата триада на заболяването (фебрилитет, ангина и лимфаденомегалия) бе наблюдавана при почти всички пациенти. Високофебрилни (над 38°C) са били 25 (58%) от пациентите. Шийна лимфаденомегалия се установи при 37 (86%) от случаите. Увеличение на субмандибуларните лимфи възли – при 7 (16%). Не бе регистрирано увеличение на лимфните възли само при 6 (14%) пациенти. При 3-ма (7%) се установи аксиларна и ингвинална лимфаденомегалия. Типична ангина

The classic triad of the disease (fever, tonsillitis and lymphadenopathy) was observed in almost all of the patients. With body temperature above 38°C were 25 (58%) of them. Cervical lymphadenomegaly was established at 37 (86%) of cases. Enlargement of the submandibular lymph nodes was found in 7 (16%). Lymph nodes involvement was not registered only in 6 (14%) patients. In (7%) axillary and inguinal lymphadenomegaly was observed. Typical angina with presence of follicu-

с наличие на фоликуларни или лакунарни налепи наблюдавахме при 34 (75,6%) пациенти.

Макулопапулозен обрив, локализиран по лице-то, тялото и крайниците, се разви при 9 (20%) от представените случаи. Само при един пациент обривът е бил индуциран от прием на Amoxicillin+ Clavulanic acid.

Регистрирахме чернодробно засягане в различна степен при 24 (53,3%) пациенти. Чернодробното увреждане се изяви главно с умерена хепатомегалия и цитолитичен синдром. При нито един пациент не е наблюдаван иктер. Най-често цитолитизата бе в лека степен – до 150 U/l. Това бяха 17 (39,5%) пациенти с хепатит. Максимални стойности на аминотрансферазите установихме при един пациент: (ALAT- 534 U/l и ASAT – 517 U/l). При случаите, при които бе отчетена ензимна активност над 300 U/l, проведохме разширени хепатитни маркери за А, В, С хепатит и за CMV, които се оказаха негативни. Лекостепенна спленомегалия намерихме при 8 (19%) от проучените.

При изследването на кръвната картина като най-характерното отклонение отчетохме увеличените стойности на моноцитите в левкоцитарната формула. Установихме активирани лимфоцити – големи лимфоцити с плазматизация на цитоплазмата, с ексцентрично разположено ядро, нежен хроматин и единични нуклеоли.

При трима пациенти (6,7%) наблюдавахме прояви на обструкция от страна на горните дихателни пътища, което наложи кортикостероидна терапия. При част от пациентите с интензивен обрив също се приложиха кортикостероиди.

При почти всички пациенти бе приложена АБ терапия: *Ceftriaxone* и *Cefuroxime* – при 40 (94%), *Amikacin* и *Gentamycin* – при 7 (16%) от тях. Повечето получиха и *Isoprinosin*, антихистаминови препарати, НПВС и хептопротектори.

## Обсъждане

При инфекция с EBV вирусната ДНК се инкорпорира в В-клетките на орофарингеалната лигавица, което има за резултат пожизнена латентна инфекция. У подрастващи тя води до класическите симптоми – температура, шийна лимфаденомегалия и спленомегалия (10). Усложненията са значителна обструкция в резултат на разрастване на лимфоидната тъкан на Waldeyer-овия пръстен, придружен от дифузен оток на меката фарингеална тъкан.

lar or lacunar deposits was observed in 34 (75,6%) patients.

Maculopapular rash, localized on face, body and extremities developed in 9 (20%) of the presented cases. Only in one of the patients the rash had been induced due to the administration of Amoxicillin+ Clavulanic acid.

We registered hepatic involvement in different degrees in 24 (53,3%) patients. The liver damage was manifested mainly with mild hepatomegaly and cytolytic syndrome. No one of the patients developed jaundice. The cytolytic syndrome was demonstrated with mild deviations up to 150 U/l in 17 (39,5%) patients with EBV hepatitis. Maximum values of the aminotransferase: ALAT- 534 U/l and ASAT – 517 U/l were found in one patient. In the cases where the deviations of the enzymes were with values above 300 U/l we administered examination of expanded hepatitis markers for A, B, C hepatitis and CMV, which proved negative. Mild splenomegaly was observed on 8 (19%) of studied cases.

Investigation of the complete blood count showed as the most characteristic deviation increased levels of monocytes in the leucogram. We found atypical activated lymphocytes: large cells with plasmatisation of the cytoplasm, eccentrically located nucleus, delicate chromatin and individual nucleoli.

Three patients (6,7%) developed upper airway obstruction, which indicated administration of corticosteroids. Almost all of the patients received antibiotic therapy: *Ceftriaxone* и *Cefuroxime* – 40 (94%), *Amikacin* и *Gentamycin* – 7 (16%).

*Isoprinosin*, H<sub>1</sub>-antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hepatoprotectors were included in the therapeutic regimen of most patients.

## Discussion

In primary infection, EBV infects B cells of the oropharynx and EBV DNA is subsequently incorporated into B cells, resulting in lifelong latent infection.

Infection in adolescents leads to the classic infectious mononucleosis syndrome, with fever, cervical lymphadenopathy, sore throat, fatigue, and splenomegaly (10). Complications with severe airway obstruction as a result of the increase in the mass of hyperplastic lymphoid tissue in Waldeyer's ring



Тази обструкция понякога е значителна и налага мониториране и интензивно лечение. Много рядко се налага интубация или хирургично лечение (тонзилектомия) поради изразена хиперплазия на небните тонзили (5, 6, 7, 9).

Средната възраст на нашите пациенти е 11.4 години, което кореспондира напълно с данните от други проучвания за засягане предимно на подрастващите (1,3). Обичайно чернодробното засягане е по типа на лек аниктичен хепатит, като само 5 – 10% от пациентите с ИМ имат жълтеница. Много рядко, 1 на 3 000 случаи с ИМ, може да се наблюдава фулминантен ход с тежка чернодробна и костно-мозъчна недостатъчност и остър респираторен дистрес синдром. Счита се, че в тези случаи чернодробното увреждане е по-скоро израз на цитотоксична реакция на Т-лимфоцитите, отколкото директен цитопатогенен ефект на вируса. Тези усложнения се наблюдават предимно при имунокомпрометирани индивиди (5, 6, 9, 10).

Серологичните тестове включват VCA IgM антитела, които достигат максимален титър 1 до 2 седмици след инфекцията. IgG антителата срещу капсидния антиген също се позитивират скоро след инфекцията и могат да персистерат цял живот. Антителата срещу нуклеарния антиген се позитивират седмици и месеци след инфекцията (3, 4). Антибиотичното лечение е показано, тъй като ангината е предимно лакунарна и е израз на съпътстваща бактериална инфекция. Кортикостероидите са индицирани при синдром на фарингеална обструкция (6, 7).

Класическите прояви на ИМ наблюдавахме у 86% от хоспитализираните пациенти. Затруднения създадоха единични случаи с изолирана лимфаденомегалия и обривен синдром. Близко 50% от пациентите имаха леко протичащ хепатит със или без спленомегалия. Промените в диференциалната формула бяха типични при повечето случаи. При всички серологичното изследване доказва позитивни VCA EBV IgM. Почти всички пациенти получиха антибиотично лечение. При трима пациенти (две деца и мъж на 19 години) проведохме и кортикостероидно лечение, след внимателна преценка на потенциалния риск и съобразяване на ползите от намаляване на локалното възпаление.

or from diffuse pharyngeal soft tissue edema may develop. This obstruction could be significant and demand close monitoring of the patient and intensive care. In the most severe cases, intubation may be required. For severe obstruction due to palatine tonsillar hyperplasia, acute tonsillectomy may be helpful (5, 6, 7, 9).

The medium age of our patients is 11.4 years, which corresponds with the findings other studies for infectious mononucleosis as a disease common in adolescents and young adults (1,3). The hepatic involvement is characterized as mild anicteric hepatitis and only 5-10% of the patients present with jaundice. Rarely, in about 1 in 3,000 cases of infectious mononucleosis, this may take a more fulminant course, with severe hepatitis, bone marrow failure, and acute respiratory distress syndrome.

Liver injury owing to EBV is likely secondary to infected cytotoxic T lymphocytes rather than a direct cytopathic effect of the virus on hepatocytes. Such complications are observed in immunocompromised individuals (5, 6, 9, 10).

Newly acquired IM is best diagnosed by the VCA-IgM — the IgM antibody directed against the EBV capsid antigen that peaks at 1 to 2 weeks after infection. IgG antibodies directed against the EBV capsid antigen also develop acutely and may remain positive for life. Antibodies to EBV nuclear antigens are not detectable until several weeks to months later. (3, 4). Antibiotic treatment is recommended since the angina id lacunar and is a result of bacterial coinfection. Corticosteroids are indicated when the airway is severely affected. (6, 7).

The classic manifestations of infectious mononucleosis were observed in 86% of the hospitalized patients. Almost half of them developed mild hepatitis with or without splenomegaly. The typical laboratory changes in the CBC count and the differential were found in most cases.

In all patients we found positive serological results for anti EBV VCA IgM. Antibiotics were administered to almost all of them. In three patients corticosteroid therapy was used after careful assessment that benefits of reduction the local inflammation outweigh the potential risks.



Инфекцията при всички пациенти се изяви в лека или средно тежка форма, с пълно възстановяване в рамките на 3 – 4 седмици след приложеното лечение. При нито един пациент не възникна необходимост от хирургично лечение.

## Изводи

1. ИМ най-често се изявява с класическата клинична триада: фебрилитет, засягане на гърлото, лимфаденомегалия и характерните промени в левкограмата. Голяма част от засегнатите са деца под 18 години (73,3%).
2. Верификацията бе на базата на позитивизиране на серологичните маркери за остра EBV инфекция – anti EBV VCA от клас IgM.
3. Близко половината от пациентите развиха аниктеричен хепатит.
4. В по-голямата част от случаите заболяването претърпя обратно развитие в рамките на 3 до 6 седмици.
5. Приложението на кортикостероидите бе индицирано при пациентите с обструкция на дихателните пътища вследствие на тежка ангина с оток на фаринкса.
6. Не се приложиха специални изолационни мерки при диагностициране на инфекцията. Обичайните правила за хигиена на ръцете и спазване на правилното изпълнение на „стандартните оперативни процедури при обслужване на пациентите“ бяха достатъчни.

## Литература

1. Р. Христова, И. Биков, Б. Тодорова, М. Недялков, И. Иванов. Инфекциозна мононуклеоза. *Medical Magazine* (12) 2015.
2. Cunha BA, Mickail N, Petelin AP. Infectious mononucleosis-like syndrome probably attributable to Coxsackie A virus infection. *Heart Lung*. 2012 Sep-Oct. 41(5):522-4.
3. Godshall SE, Kirchner JT. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgrad Med*. 2000 Jun. 107(7):175-9, 183-4, 186.
4. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007 Oct. 120(10):911.e1-8.
5. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*. 2000 Jun. 12(3):263-8.
6. Josephson GD and Wohl DK. Complications in Pediatric otolaryngology, 2005, CRC Press, p. 263-264.
7. Kitazawa Y, Saito F, Nomura S, et al. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis after the primary Epstein-Barr virus infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007 Jul. 13(3):323-8.
8. Mendoza N, Diamantis M, Arora A, Bartlett B, Gewirtzman A, Tremaine AM, et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Dermatol*. 2008. 9(5):295-305.
9. Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci*. 2012 Jun. 343(6):483-9.
10. Walker, A. Viral infections. In *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2004, BC Decker Inc, p. 1171-1190.

The infection in all our patients was presented as a mild and moderate form with full recovery in a period of 3 to 6 weeks after the administered supportive treatment. No one of our patients was indicated for surgical treatment.

## Conclusions

1. The main manifestations of IM were the classic clinical triad: fever, sore throat, lymphadenomegaly and the characteristic changes in the leucogram. A significant part of the patients are below 18 years (73,3%).
2. The verification of the disease was based on the positive serological results for acute EBV infection – anti EBV VCA IgM.
3. Almost half of the patients developed anicteric hepatitis.
4. In most cases the disease resolved in a period of 3 to 6 weeks.
5. Administration of corticosteroids was indicated in patients with obstruction of the upper airways due to severe tonsillitis with pharyngeal edema.
6. The implementation of special isolation is not necessary. Compliance with hand hygiene and follow of the standard precautions during the medical care of the patients were sufficient.

## References:

1. R. Hristova, I. Bikov, B. Todorova, M. Nedyalkov, I. Иванов. Infectious mononucleosis *Medical Magazine* (12) 2015.
2. Cunha BA, Mickail N, Petelin AP. Infectious mononucleosis-like syndrome probably attributable to Coxsackie A virus infection. *Heart Lung*. 2012 Sep-Oct. 41(5):522-4.
3. Godshall SE, Kirchner JT. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome. *Postgrad Med*. 2000 Jun. 107(7):175-9, 183-4, 186.
4. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007 Oct. 120(10):911.e1-8.
5. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr*. 2000 Jun. 12(3):263-8.
6. Josephson GD and Wohl DK. Complications in Pediatric otolaryngology, 2005, CRC Press, p. 263-264.
7. Kitazawa Y, Saito F, Nomura S, et al. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis after the primary Epstein-Barr virus infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007 Jul. 13(3):323-8.
8. Mendoza N, Diamantis M, Arora A, Bartlett B, Gewirtzman A, Tremaine AM, et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection. *Am J Clin Dermatol*. 2008. 9(5):295-305.
9. Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J Med Sci*. 2012 Jun. 343(6):483-9.
10. Walker, A. Viral infections. In *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2004, BC Decker Inc, p. 1171-1190.