

Infekce virem Epstein-Barrové a možnosti podpory imunity pomocí mikroimunoterapie

MUDr. Cristina Zemba
(Barcelona, Španělsko)

Virus Epstein-Barrové (EBV) neboli herpesvirus 4 je DNA virus, který je členem podčeledi Gam-maherpesvirinae.¹ V rozvojových zemích se primární infekce obvykle vyskytuje během prvních let života a je asymptomatická. Ve vyspělých zemích je tendence k pozdní primární infekci u dospívajících a mladých dospělých, která se klinicky projevuje jako infekční mononukleóza.²

EB virus vstupuje do těla přes horní dýchací trakt, replikuje se v epitelálních buňkách orofaryngu a infikuje B lymfocyty, odkud se šíří do lymfatických uzlin, krve a sliznic. Virus proniká do buněk odlišně v závislosti na typu buňky, kterou infikuje: endocytózou v B lymfocytech a přímou fúzí s buněčnou membránou v epitelálních buňkách.³

EBV, stejně jako jiné herpetické viry, zůstává v organismu v B lymfocytech latentní a je udržován pod kontrolou hlavně CD8+T-buňkami. Může docházet k periodické reaktivaci viru z jeho latentního stavu do lytické fáze, což vede k šíření virionů na jiná místa nebo k novým hostitelům.⁴

Onemocnění spojená s EBV

Vzhledem ke složitosti infekce EBV bývá tento virus spojován s mnoha patologickými stavy, od mírných poruch až po závažné

choroby. K těmto závažným stavům patří:

- **Nádorová onemocnění vycházející z B buněk**, jako je Burkittův lymfom nebo jiné maligní novotvary.
- **Autoimunitní onemocnění**, například roztroušená skleróza, systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, autoimunitní tyreoiditida nebo revmatoidní artritida.²

Schopnost přetrvávání a onkogenní potenciál EBV lze připisovat jeho specifické genové expresi a vztahu s lymfocyty. Pacienti s oslabeným imunitním systémem mají vyšší riziko vzniku B, T a NK lymfomů, jakož i epitelálních malignit, například karcinomu prsu, prostaty a žaludku, a to v důsledku sníženého dohledu nad T lymfocyty, což umožňuje neomezenou expresi genů EBV.¹

Některé potíže, například opakované infekce, únava a nevysvětlitelné vyčerpání, stejně jako bolest kloubů, mohou být

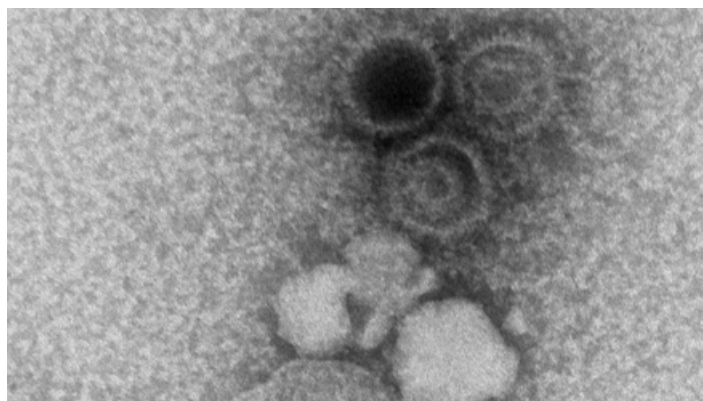
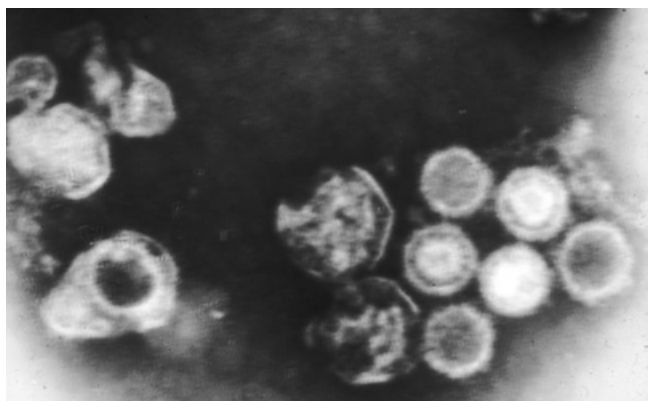
příznaky reaktivace viru Epstein-Barrové. Tento virus je také považován za spouštěč syndromu chronické únavy.

Kromě toho je možné očekávat přítomnost viru Epstein-Barrové při určitých dermatologických onemocněních jako jsou kožní lymfomy, syndrom Gianotti-Crosti (acrodermatitis papulosa eruptiva infantum), erythema multiforme, psoriáza, alopecia areata, lichen planus a další.^{1,5-7}

Stres a reaktivace EBV

Jedním z klíčových faktorů účastnících se reaktivace viru Epstein-Barrové je stres, zvláště pokud je chronický. Jeho působení bylo opakovaně studováno v různých kontextech.

Reaktivace EBV byla například spojena nejen s psychologickým stresem během zkouškového období⁸, ale také se zatěžujícími společenskými interakcemi⁹ a dokonce i s vnímaným stresem¹⁰. Kromě toho byla tato korelace pozorována



DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL INFEKCE EBV

LIPO C ASKOR FORTE

2x2 cps

COLEENTER LD

2x2 cps



2LEBV
obsah 1 cps pod jazyk

Citomix
10 pelet 1x denně

2LMISEN
obsah 1 cps pod jazyk

DMG FEX
2x20 kapek

„Jedním z klíčových faktorů účastnících se reaktivity viru Epstein-Barrové je stres, zvláště pokud je chronický.“

vána ve skupinách, u nichž je pravděpodobnější, že zažívají stresující události, například u kosmonautů v době před kosmickými lety a po nich¹¹ a u nováčků ve vojsku, kteří se musejí vypořádat s určitými omezeními svobody a současně absolvují tvrdý trénink přispívající k rozvoji stresu. Tento poznatek uvedl v jedné práci Coskun se spolupracovníky, kteří zkoumali 100 vojenských rekrutů a analyzovali vzorky sérologických markerů, stresových hormonů a DNA virů během dvou období: v den odvodu a po jednom měsíci.¹²

Tyto studie ukazují, že denní stresory mohou aktivovat autonomní nervový systém a podporovat zvýšené uvolňování hypofyzárních a adrenálních hormonů, zejména u vnímavých lidí. Toto zvýšení stresových hormonů může vyvolat potlačení buněčné imunity, což podpoří reaktivaci latentní infekce doprovázenou humorální odpovědí zprostředkovanou protilátkami, které cílí na antigeny viru. To umožní kvantifikaci specifických sérologických markerů.

Souhrnně lze říci, že je třeba u pacientů ve stresových podmínkách vždy uvažovat o reaktivaci EBV.

Sérologická diagnóza

Sérologie je založena na detekci protilátek cílících na virové antigeny (IgM a IgG):

1. Během primární infekce se nejprve objevují protilátky IgM proti virovému kapsidovému antigenu (VCA), poté IgG, které se postupně zvyšují a zůstávají pozitivní po celý život, zatímco protilátky IgM znovu zmizí po dvou nebo třech měsících.
2. Ihned poté se objeví časné protilátky (EA) IgG.
3. Protilátky IgG k EB-virovému nukleárnímu antigenu (EBNA) se objevují o týden nebo měsíce později a zůstávají pozitivní po celý život: latentní fáze.

Interpretace výsledků sérologie EBV je uvedena v tabulce 1.

TABULKA 1: Interpretace výsledků sérologie EBV¹³⁻¹⁵

	VCA (IgM)	EA (IgG)	VCA (IgG)	EBNA (IgG)
Negativní	-	-	-	-
Primární akutní infekce	+	+	±	-
Infekce v minulosti	-	-	+	+
Reaktivace	±	+	+	+

Obecně lze shrnout tyto aspekty takto:

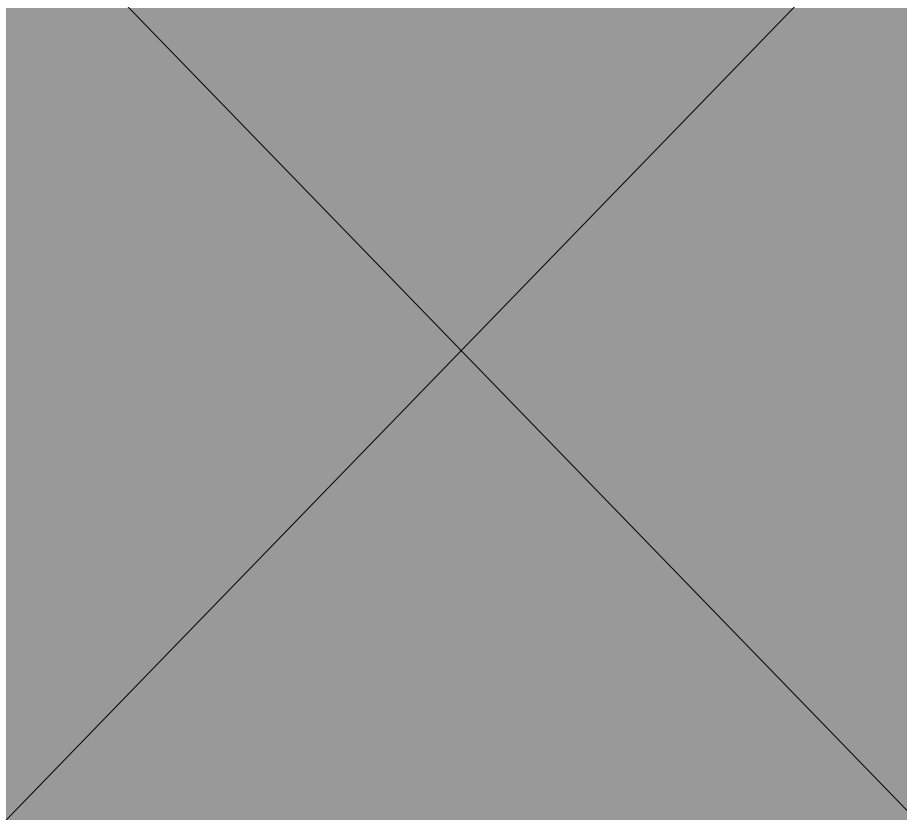
- Vysoká hladina anti-VCA IgG a negativního anti-EBNA IgG naznačuje nedávnou primární infekci. Nicméně může být také příznakem přetrvávající primární infekce (chronické mononukleózy). V tomto případě se doporučuje testovat protilátky IgM na antigeny spojené s EBV.
- Souběžné pozitivní hladiny anti-VCA, anti-EBNA a anti-EA IgG mohou být příznakem reaktivity viru.
- Při zvýšených hladinách anti-VCA IgG a anti-EBNA IgG můžeme očekávat reaktivaci viru, i když by to mohlo také svědčit pro infekci v minulosti, protože v některých případech tyto protilátky zůstávají zvýšené i v nepřítomnosti aktivní infekce.

Poznámka: O existenci reaktivity EBV se stále vedou určité spory. Na základě klinických pozorování velkého počtu lékařů a terapeutů používajících mikroimunoterapii několik let se však zdá, že je správné interpretovat 5násobné nebo vícenásobné zvýšení hladin protilátek vzhledem k referenčnímu rozpětí jako známku reaktivity viru. Pro správnou interpretaci výsledků sérologie je však důležité vždy zohlednit stav pacienta. Dále by měly být uskutečněny další biologické testy, například typizace lymfocytů, což pomáhá při určování stavu imunitního systému a jeho přizpůsobivosti nebo nepřizpůsobivosti klinické situaci.^{16,17}



Mikroimunoterapeutický přístup u infekcí EBV

Mikroimunoterapie používá specifické kombinace imunomodulačních látek (např. cytokinů) v nízkých dávkách, a tím



Obr.1. EB virus: cyklus replikace, reaktivace a perzistující infekce (zdroj: Depositphotos.com).

umožňuje stanovit více cílů pro přístup k infekcím EBV:

- zabránění životnímu cyklu viru,
- optimalizace imunologického dohledu,
- působení proti rozvoji nemocí souvisejících s infekcí EBV.

Na podporu imunitního systému při obraně proti viru Epstein-Barrové jsou zaměřeny tyto produkty využívající principu mikroimunoterapie:

- **Přípravek 2LEBV:** Obvykle se používá v případech normální nebo snížené imunitní aktivity (nepřizpůsobivost imunitního systému klinické situaci v důsledku imunodeficience). Doporučená dávka v těchto případech je 1 kapsle/den po dobu 4 až 12 měsíců (nebo dokonce do vymizení příznaků v závažné situaci).¹⁸

Mikro-imunoterapie může být jako imunomodulační léčba také užitečná ve stresových situacích, které, jak bylo popsáno výše, mohou podporovat reaktivaci viru:

- **Přípravek 2LMISEN:** Působí na různé patofyziologické mechanismy spojené s chronickým stresem a stárnutím. Doporučená dávka je 1 kapsle/den po dobu 3-6 měsíců.

Závěr

Klinický význam infekce virem Epstein-Barrové spočívá ve skutečnosti, že po primární infekci zůstává v těle latentní a může docházet k jeho periodické reaktivaci. Tento virus bývá spojován s mnoha klinickými stavy, od mírných klinických příznaků po závažná a/nebo chronická onemocnění. K reaktivaci dochází v souvislosti s imunosupresí, která může být způsobena různými faktory, jako jsou imunosupresiva (kortikoidy), stres, souběžné infekce nebo závažné choroby, například onkologická onemocnění.

Na základě svého imunoregulačního účinku může být mikroimunoterapie skvělým spojencem při udržování nebo obnovování správné imunitní funkce v souvislosti s virovými infekcemi EBV nebo stresem, a souvisejícími chorobami. ■

Literatura:

1. Sangüeza M. Virus de Epstein-Barr y piel. *Dermatol. Argent* 17: 184-192, 2011.
2. Pender MP. CD8+ T-cell deficiency, Epstein-Barr virus infection, vitamin D deficiency and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012: 189096, 2012.
3. Shannon-Lowe C & Rowe M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation *Curr Opin Virol* 4: 78-84, 2014.
4. Penkert RR & Klejta RF. Tegument protein control of latent herpesvirus establishment and animation. *Herpesviridae* 2: 3, 2011.
5. Turnbull H, Hawkins D, Atkins M et al. Persistent erythema multiforme associates with Epstein-Barr virus infection. *Clin Exp Dermatol* 39: 154-157, 2014.
6. Loh E, Fung MA & Maverakis E. Acute guttate psoriasis in a 15 year old girl with Epstein Barr virus infection. *Arch Dermatol* 148: 658- 659, 2012.
7. Rodriguez TA, Duvic M & National Alopecia Areata Registry. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 59: 137-139, 2008.
8. Sarid O, Anson O, Yaari et al. Epstein-Barr virus specific salivary antibodies as related to stress caused by examinations. *J Med Virol* 64: 149-156, 2001.
9. Yazawa A, Inoue Y, Cai G et al. Epstein-Barr virus antibody titer as a stress biomarker and its association with social capital in rural Fujian communities, China. *Am J Hum Biol* 11: 223135, 2018.
10. Brook MJ, Christian ML, Hade EM et al. The effect of perceived stress on Epstein-Barr virus antibody titers in Appalachian Ohio women. *Neuroimmunomodulation* 24: 67-73, 2017.
11. Stowe RP, Pierson DL, Barrett AD. Elevated stress hormone levels relate to Epstein-Barr virus reactivation in astronauts. *Psychosom Med* 63(6):891-895, 2001.
12. Coskun O, Sener K, Kilik S et al. Stress related Epstein Barr virus reactivation. *Clin Exp Med* 10: 15-20, 2010.
13. Linde A, Falk K. Epstein-Barr virus. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC (eds). *Manual of clinical microbiology*. 9th edn. ASM press, Washington DC, pp 1564-1573, 2007.
14. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 1801-1820, 2005.
15. Klutts JS, Ford BA, Perez NR et al. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microb* 47: 3204- 3210, 2009.
16. Gladys G & Reig L. Estudio del efecto de la Micro-Imunoterapia específica en pacientes con una enfermedad crónica relacionada con el virus de Epstein-Barr (EBV). *EHK* 54: 248-260, 2005.
17. Institut IFMI. *Métodos de diagnóstico en medicina integrativa. Experiencia clínica de microimmunoterapeutas y médicos integrativos*. IFMI. 2018.
18. Reig L. *Micro-inmunoterapia en infecciones por EBV*. Newsletter AEMI. 2015.