

Covid-19 a problém reaktivace viru Epstein-Barrové: zkušenosti z praxe

Pokračující koronavirová pandemie přináší řadu otázek, které se týkají nejen diagnostiky a léčby onemocnění covid-19, ale například i některých komplikací tohoto onemocnění. Jedním z aktuálních témat je v této souvislosti reaktivace některých patogenů, především virů, na podkladě imunitních změn souvisejících s tímto onemocněním.¹ V této souvislosti je často zmiňován virus Epstein-Barrové (EBV). Na téma reaktivace EBV v průběhu covidu-19 byla publikována řada zkušeností.

Infekce EBV

Na úvod připomeňme některá fakta o tomto viru. EBV patří mezi herpetické viry. Má dvě fáze životního cyklu – latentní (v B lymfocytech) a produktivní, „lytickou“ (v epiteliálních buňkách). Primární akutní infekce je u dětí převážně asymptomatická a latentní infekce může trvat celý život. Séropozitivita na IgM protilátky proti antigenu kapsidy viru (anti-VCA IgM) naznačuje akutní infekci a zůstává pozitivní po celý život. Protilátky IgG proti nukleárnímu antigenu (EBNA) jsou známkou dříve proběhlé infekce. Latentní EBV se může reaktivovat a stát se lytickou infekcí, exprimující anti-VCA IgM. Cílovými buňkami při infekci EBV jsou B lymfocyty. EBV vstupuje do buňky prostřednictvím receptoru pro C3d složku komplementu (CD21). Infikované B lymfocyty aktivují imunitní odpověď, která je zprostředkována cytotoxickými T lymfocyty a NK buňkami. V latentní podobě však EBV perzistuje v klidových paměťových B lymfocytech a v tomto latentním stadiu snižuje expresi svých genů. Tato nízká exprese virových proteinů brání účinnému rozpoznání infikovaných buněk.

Nejtypičtější projevem infekce EBV je infekční mononukleóza (IM). Virus se rovněž vyznačuje onkogenním potenciálem, kdy u imunokomprimovaných pacientů může způsobit rozvoj maligních onemocnění (Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom, non-hodginský /NHL/ lymfom). EBV infekce se dává do souvislosti i s chronickým únavovým syndromem. K reaktivaci EBV může dojít například následkem psy-



Mezi příznaky reaktivace EBV patří například extrémní únava, febrilní stav, bolesti v krku. Jak ukazují nedávná zjištění, příčinou reaktivace EBV mohou být i imunitní změny související s onemocněním covid-19.

chického stresu různého typu, a to následkem poruchy buněčné imunitní funkce. Reaktivace EBV byla nalezena také u autoimunitních onemocnění. Mezi příznaky reaktivace EBV patří například extrémní únava, febrilní stav, bolesti v krku. Jak ukazují nedávná zjištění, příčinou reaktivace EBV

mohou být i imunitní změny související s onemocněním covid-19.

Covid-19 a reaktivace EBV

Čínská studie

V nedávné době se objevilo několik článků,

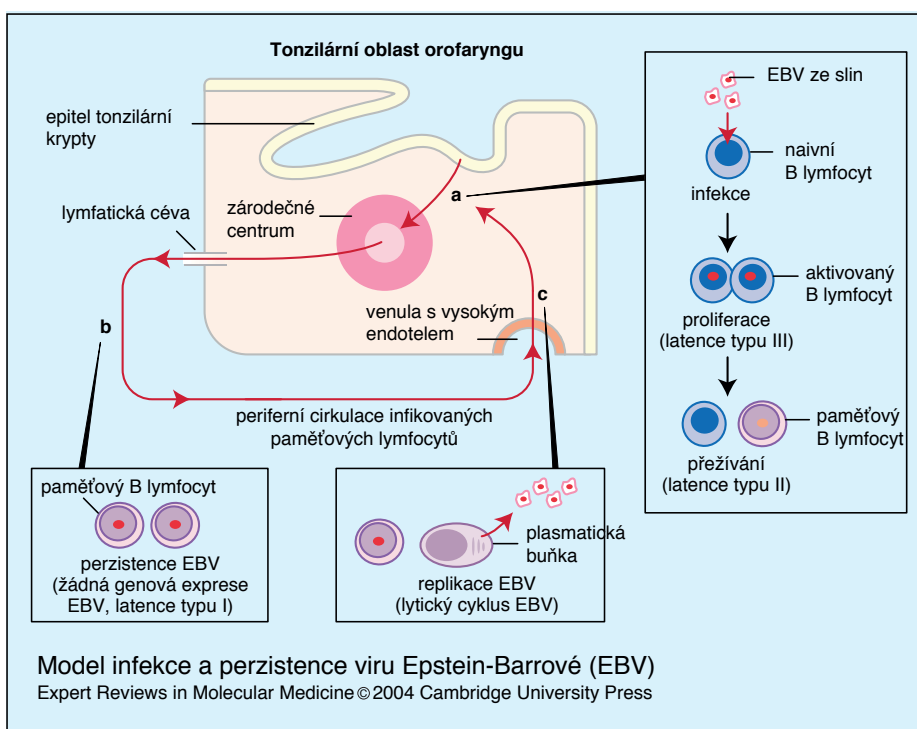
kteří dávají do souvislosti covid-19 a reaktivaci EBV v organismu pacientů s tímto onemocněním. V retrospektivní studii provedené v univerzitní nemocnici v čínském Wuchanu² byla u pacientů hospitalizovaných pro covid-19 zjišťována séropozitivita na EBV. Ukázalo se, že více než polovina (55 %) pacientů byla pozitivní na protilátky IgM proti antigenu virové kapsidy EBV. Tato skupina byla porovnávána se séronegativními pacienty a ukázalo se, že u EBV séropozitivních pacientů se projevuje vyšší výskyt horečnatého průběhu (vyskytoval se více než trojnásobně častěji než u pacientů bez EBV reaktivace), a zvýšených hodnot reaktantu akutní fáze C-reaktivního proteinu (CRP). Znamená to, že u pacientů se závažným průběhem covid-19, vyžadujícím hospitalizaci, se často vyskytuje reaktivace EBV a tito pacienti mají vyšší riziko aktivace zánětlivého procesu. Navíc u nich bývá s aktivací EBV často narušena funkce jater, která se projevuje vyšší aktivitou aminotransferázy (AST). Reaktivace EBV tedy u pacientů s covidem-19 komplikuje průběh onemocnění a zhoršuje prognózu tohoto typu

pacientů. Počet cytotoxických CD8+ lymfocytů byl u pacientů s covidem-19 a reaktivací EBV (oproti pacientům bez reaktivace) snížený. Tyto cytotoxické buňky na povrchu infikovaných buněk rozpoznávají virové peptidy (předkládané na komplexu HLA I. třídy), a následně tyto infikované buňky zabíjejí. Oslabený imunitní systém umožňuje reaktivaci již přítomných virů v organismu, včetně EBV.

Rakouská studie

Další studií k tématu souvislosti onemocnění covid-19 a infekce EBV je rakouská studie, uveřejněná v roce 2020 v časopise *Critical Care*.³ Autoři z interní kliniky univerzity v rakouském Innsbrucku popisují své zkušenosti s pacienty s onemocněním covid-19, hospitalizovanými na jednotce intenzivní péče, kteří byli napojeni na umělou ventilaci pro respirační selhání. Autoři si všimli, že řada těchto pacientů měla v biochemickém nálezu abnormality, charakteristické pro zánětlivé poškození jater a pankreatu způsobené viry jako je

EBV anebo cytomegalovirus (CMV). Navíc část pacientů vykazovala známky prozánětlivého stavu, obdobného tomu, který se vyskytuje u sekundární hemofagocytující lymfocytózy (sHLH), což je závažný syndrom, jehož podkladem je aktivace a nekontrolovaná proliferace T lymfocytů a makrofágů provázená masivní produkcí cytokinů a hemofagocytární aktivitou makrofágů v lymforetikulárním systému a CNS. K hlavním projevům tohoto syndromu patří febrilní stav a hepatosplenomegalie. Jednou z příčin tohoto syndromu může být infekce EBV nebo CMV. Na základě těchto nálezů stanovili autoři předpoklad, že u kriticky nemocných s covid-19 může dojít k reaktivaci EBV anebo CMV infekce a ověřovali tento předpoklad kvantifikací DNA těchto virů metodou PCR. Výsledky ukázaly, že ve skupině kriticky nemocných pacientů s covidem-19 je vysoká prevalence (78 %) EBV virémie; tento výskyt byl téměř dvojnásobně vyšší než u pacientů hospitalizovaných na JIP z jiných příčin než covidu-19 (obdobné zvýšení CMV se v této studii neprojevilo). Dalším zjištěním byla skutečnost, že závažnost této EBV virémie koreluje se zvýšenou hladinou interleukinu 6 (IL-6), který patří k prozánětlivým cytokinům. Je známo, že právě EBV dokáže zvýšit produkci IL-6 v mononukleárech (PBMC) a tím způsobit výrazný prozánětlivý stav. Autoři se na základě těchto zjištění domnívají, že u značné části (v jejich souboru téměř tři čtvrtin) pacientů se závažným průběhem covidu-19 dochází k reaktivaci EBV s následnou prozánětlivou reakcí, zprostředkovanou zvýšenou produkcí IL-6, která dále zhoršuje stav pacientů.



Obr. 1. Model infekce a perzistence viru Epstein-Barrové (EBV). (a) V orofaryngu EBV infikuje naivní B lymfocyty a exprimuje celé spektrum latentních proteinů (latence typu III: EBNA1, LMP 1 a 2A, EBNA3 a LP). Virus tak může řídit aktivaci a proliferaci těchto B lymfocytů, které pak migrují do lymfoidních folikulů a vytvářejí zárodečná centra. Dále dochází k downregulaci exprese EBNA3 a LP a zvýšené expresi EBNA1 a LMP (latence typu II). Expresí LMP poskytují signály, které umožňují B lymfocytům přežít reakci zárodečného centra a vytvořit klidové paměťové B lymfocyty. (b) Paměťové B lymfocyty se dostávají na periferii. V této fázi je exprese dalších EBV proteinů downregulovaná, což umožňuje viru přetrvávat v B lymfocytech, a přitom se vyhnout se imunitní reakci hostitele. Přerušovaná exprese EBNA1 v dělicích se B lymfocytech umožňuje distribuci genomu viru do každého dceřiného B lymfocytu (latence typu I). (c) Při recirkulaci B lymfocytů do orofaryngu může dojít k přechodu do lytického cyklu (souvisí s přeměnou B lymfocytů na plasmatické buňky), což umožňuje replikaci viru, jeho vylučování do slin a přenos jak k novým hostitelům, tak k dříve neinfikovaným B lymfocytům stejného hostitele. Upraveno podle: Vetsika EK, Callan M. Infectious mononucleosis an Epstein-Barr virus. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2004;6:1-16.

Zkušenosti španělské lékařky

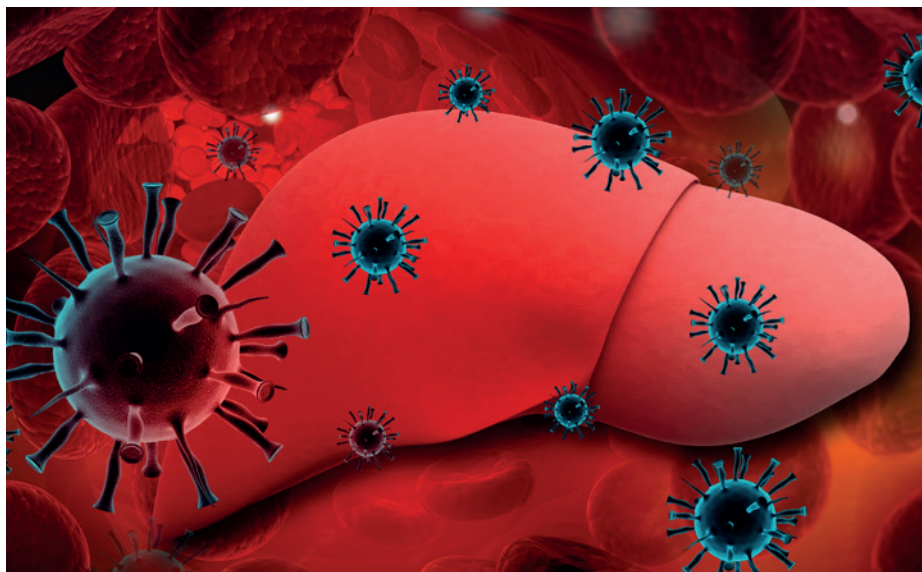
K problematice reaktivace EBV v průběhu covidu-19 se také váže sdělení španělské lékařky M. A. Peiré, uveřejněné v časopise *Micro-Immunotherapy International News*.⁴

Autorka, rodinná lékařka v Barceloně (Španělsko) uvádí, že během pandemie covidu-19 se u pacientů s tímto onemocněním setkávala s mimořádně intenzivním pocením (zejména nočním) a únavou, znemožňující každodenní aktivity. Tyto příznaky bývají pro pacienty obdobně obtěžující jako další známky onemocnění, mezi které patří horečka nebo bolest hlavy. Autorka uvádí, že na základě zkušeností z praxe ví, že v situacích, kdy je imunitní systém vyčerpan v důsledku dlouhodobého

stresu, je často možné pozorovat reaktivaci EBV, s nápadnou slabostí a silným nočním pocením. Z kombinace obou jevů autorka odvozuje, že mnoho pacientů postižených covidem-19, kteří vykazují intenzivní pocení a únavu, ve skutečnosti také představují reaktivaci EBV.

V důsledku pozorovaného spojení se autorka rozhodla pacienty s covidem-19, u kterých byla v popředí příznaků únavnost a intenzivní pocení, začít léčit se zaměřením na potlačení reaktivace EBV. Použila k tomu mikroimunoterapeutický přípravek **zLEBV** (LaboLife), a to na empirickém základě, bez ohledu na to, že v některých případech nebylo možno provést sérologické vyšetření (v případech, kdy byla sérologie provedena, reaktivace EBV se potvrdila). Uvedený přípravek obsahuje nízké dávky imunomodulačně působících cytokinů a další složky, zaměřené specificky proti EBV, a je výrobcem určen k léčbě onemocnění způsobených EBV infekcí. Dále lékařka podávala těmto pacientům cordycepin přírodního původu. (Cordycepin je nukleosid používaný v tradiční čínské medicíně, získávaný obvykle z houby *Cordyceps sinensis*; k účinkům této látky patří například protizánětlivé, imunomodulační a antioxidantní působení). Po několika dnech podávání této léčby se obvykle stav pacientů začal zlepšovat a z této skutečnosti autorka odvozuje předpoklad, že působením na reinfekci EBV u pacientů, u nichž ji lze podle příznaků předpokládat, se může významně zlepšit jejich stav.

Z těchto praktických zkušeností odvozuje autorka několik předpokladů, na které již částečně odpověděly dříve citované studie: 1/ infekce SARS-CoV-2 a EBV může existovat souběžně. 2/ Koronavirová infekce svým působením na imunitní systém může být příčinou reaktivace EBV, ale může jít i o ko-infekci. 3/ Léčebné ovlivnění EBV virémie u pacientů s covidem-19 a reinfekcí EBV může přispět ke zlepšení stavu a prognózy těchto nemocných. Obecně lze podle autorky konstatovat, že osoby s infekcí EBV mohou být vnímavější k infekci SARS-CoV-2. Lze také uvažovat o situaci, kdy následkem oslabené protiinfekční imunity dojde nejprve k infekci EBV a poté i k infekci SARS-CoV-2. Pravděpodobnější podle autorky je situace, kdy v průběhu covidu-19 dojde ke změnám v imunitním systému, které způsobí reaktivaci již přítomné infekce EBV. Mechanismy vrozené imunity reagují na infekci novým virem (SARS-CoV-2) sérií molekulárních a buněčných signálů, které ve svém důsledku



Léčebné ovlivnění EBV virémie u pacientů s covidem-19 a reinfekcí EBV může přispět ke zlepšení stavu a prognózy.

side vedou k získané imunitě proti tomuto viru, ale dochází přitom k cytokinové bouři, která má za následek řadu změn, jež imunitu poškozují, včetně vyčerpání poolu CD8+ lymfocytů, odpovědných za zabíjení buněk infikovaných virem.⁵

Závěr a doporučení

Jak ukazují uvedené zkušenosti, existují pacienti, kteří nemají v anamnéze infekční mononukleózu či jinou chorobu způsobenou EBV, a přitom, pokud prodělávají covid-19, jeví známky reinfekce EBV, kterou lze potvrdit sérologicky. V takových případech mohla být primární infekce EBV asymptomatická (asymptomatický průběh primoinfekce EBV je relativně častým jevem), k reaktivaci může dojít až působením SARS-CoV-2. Jak uvádí španělská autorka,⁴ zkušenost ukázala, že pacienti s onemocněním covid-19, léčení se zaměřením na potlačení EBV, měli výrazně lepší prognózu. Dále připomíná, že je vhodné považovat osoby s prodělanou primární EBV infekcí za obzvláště rizikové, pokud jde o závažnost případného onemocnění covid-19 a měla by jim být věnována péče, zaměřená na snížení virové (EBV) zátěže. Kromě toho uvádí svou zkušenost, že pacienti léčení pro reaktivaci EBV (například po dlouhodobém stresu), pokud se setkali

s koronavirem, měli snížené riziko, že onemocní covidem-19. Autorka doporučuje, aby z těchto důvodů pacienti s reaktivací EBV byli léčeni kombinací mikroimunoterapie (přípravek zLEBV) a podpory protivirové imunity (například suplementací vysokých dávek vitaminů C a D, přípravků s obsahem zinku a podobně). ■

Literatura

1. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research* 2020;285:198005.
2. Chen T, Song J, Liu H, et al. Positive Epstein-Barr virus detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients. *Research Square* 2020 (in print). DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-21580/v1> (Accessed 23/1/2021)
3. Lehner GF, Klein JS, Zoller H, et al. Correlation of interleukin-6 with Epstein-Barr virus levels in COVID-19. *Critical Care* 2020;24:657.
4. Peiré MA. Is the Epstein-Barr virus reactivation the cause or the consequence of the COVID-19 infection? *Micro-immunotherapy International News* 2020;11. DOI: <https://www.micro-immunotherapy.com/kb/is-the-epstein-barr-virus-the-cause-or-the-consequence-of-the-covid-19-infection/> (Accessed 23/1/2021)
5. Guang C. Clinical and immunological features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620-2629.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.