

- ۱- بابک عیانی؛ کارشناس علوم آزمایشگاهی
 ۲- مینا حیدری؛ کارشناس علوم آزمایشگاهی
 ۳- زینب جهانگیری؛ کارشناس علوم آزمایشگاهی

مونونوکلئوز عفونی

مونونوکلئوز عفونی (IM) یا تب غده ای، معمولاً یک عفونت خود محدود شونده است که اغلب توسط ویروس اپشتین بار (EBV) ایجاد می شود که یک ویروس تبخال انسانی است. EBV (ویروس هرپس انسانی ۴) تقریباً ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد تب غده ای را ایجاد می کند و بقیه موارد بیشتر به دلیل سیتومگالوویروس، ویروس هرپس انسانی ۶، توکسوپلاسموز، HIV و آدنوویروس است.

اپیدمیولوژی

- بروز سالانه تقریباً ۵ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر است. بیش از ۹۵ درصد از بزرگسالان در سراسر جهان به EBV آلوده شده اند.
- عفونت بالینی در میان جمعیت هایی با شمار زیادی از جوان، مانند پرسنل نظامی فعال و دانشجویان دانشگاه، شایع تر است.
- تب غده ای در سال اول زندگی به خاطر دریافت ایمنی پسیو دریافت شده از آنتی بادی های مادر، نادر است.
- تب غده ای در کشورهای در روند رشد کمتر دیده می شود.
- هیچ تغییر فصلی یا هیچ گونه استعداد مرد یا زن در شیوع آن یافت نشده است.

تظاهرات بالینی

- دوره کمون چهار تا هشت هفته است.
- اکثر بیماران علائم کمی دارند، در صورت وجود، اکثر بزرگسالان شواهد سرولوژیکی عفونت قبلی EBV را نشان می دهند:
- تب خفیف، خستگی و بی حالی طولانی مدت. خستگی و بی حالی ممکن است تا چند ماه پس از رفع عفونت حاد باقی بماند.
- گلو درد؛ بزرگ شدن لوزه ها راجع، به طور کلاسیک آگزوداتیو و ممکن است عظیم باشد. پتشی کام و ادم یوولار.
- بثورات ریز ماکولا غیر خارش دار، که به سرعت ناپدید می شود.
- ادم دو طرفه گذرای پلک فوقانی
- لنفادنوپاتی، به ویژه غدد گردن
- حالت تهوع و بی اشتها

- آرترالژی و میالژی رخ می دهد اما نسبت به سایر بیماری های عفونی ویروسی کمتر می نماید و به ندرت شدید است.
- علائم دیگر شامل سرفه، درد قفسه سینه و فتوفوبیا است.
- بزرگسالان مسن و بیماران مسن، اغلب علائم یا نشانه های گلو کمی دارند و لنفادنوپاتی کم یا اصلاً ندارند.
- دیگر نشانه آن عبارتند از:
- ۱. هپاتومگالی خفیف و اسپلنومگالی. اسپلنومگالی معمولاً در عرض سه هفته پس از تظاهرات بالینی به حالت طبیعی یا تقریباً طبیعی همراه با حساسیت در طحال برمی گردد.
- ۲. زردی در تعداد کمی از بزرگسالان جوان رخ می دهد، اما در بیماران مسن آلوده شایع تر است.

تشخیص افتراقی

- فارنژیت آگزوداتیو معمولاً با فارنژیت استرپتوکوکی گروه A اشتباه گرفته می شود. در یک مطالعه روی بیماران نوجوان و بزرگسالی که با گلودرد مراجعه می کردند، وجود آدنوپاتی خلفی گردنی، اینگوینال یا زیر بغل، پتشی پالاتین، اسپلنومگالی یا لنفوسیتوز آتیپیک با افزایش احتمال مونونوکلئوز همراه بود.
- ادم دور چشمی دوطرفه بدون ادم عمومی نیز ممکن است به دلیل بیماری کاوازاکی، واکنش های آلرژیک یا سلولیت دو طرفه اطراف چشم باشد.
- سایر علل لنفادنوپاتی برجسته از جمله لوسمی، سرطان های سر و گردن و لنفوم.
- لنفوسیت های آتیپیک باید از لنفوسیت های غیرطبیعی که با بدخیمی های لنفوماتیکولار مرتبط است، متمایز شود.
- لنفوسیت های آتیپیک با بیماری های مختلف ویروسی و غیر عفونی و همچنین واکنش های دارویی مرتبط است.
- ناهنجاری های دیگر که وابسته به غیرطبیعی شدن کارکرد کبد است.



• بیمارانی که واکنش‌های Paul-Bunnell یا Monospot® منفی به مدت شش هفته دارند و بیمارانی که نتیجه آزمایش اختصاصی EBV منفی دارند، باید از نظر علل هتروفیل منفی IM آزمایش شوند. تعداد فزاینده‌ای از پاتوژن‌ها با بیماری‌های شبه مونونوکلئوز هتروفیل منفی مرتبط شده‌اند - به عنوان مثال، CMV، سرخچه، ویروس هرپس انسانی ۶، عفونت HIV، آدنوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس، استرپتوکوک پیورنز و توکسوپلازماگونه‌ای.

روش‌های بررسی و تشخیص

- در کودکان زیر ۱۲ سال و افرادی که دارای نقص ایمنی هستند (در هر سنی): پس از گذشت حداقل ۷ روز از بیماری فرد، نیازمند بررسی سرولوژی ویروسی EBV هستند.
- اگر آزمایش مونوتست مثبت باشد، یا در آزمایش CBC بیش از ۲۰٪ لنفوسیت‌های واریانت داشته باشد و یا شمار لنفوسیت‌های خون بیش از پنجاه درصد گلبول‌های سفید باشد و لنفوسیت واریانت هم ۱۰٪ باشد، تب غده‌ای محتمل است.
- اگر آزمایش مونوتست منفی بود یا مونونوکلئوز عفونی ناشی از EBV را تأیید نکرد، آزمایش را ۵ تا ۷ روز بعد تکرار کنید.
- اگر علائم بالینی تب غده‌ای و آزمایش مونوتست منفی بود، یا اگر تشخیص سریع مورد نیاز بود (مثلاً بازگشت فوری به ورزش‌های برخوردی و پرهیز از پارگی طحال)، آزمایش خون برای سرولوژی ویروسی EBV ترتیب دهید.
- اگر تست مونوسپات دوم منفی باشد:
 ۱. اگر فرد باردار یا نقص ایمنی دارد، آزمایش CMV و توکسوپلازما را در نظر بگیرید.
 ۲. آزمایش HIV را در افراد در معرض خطر در نظر بگیرید.
 ۳. بررسی تست‌های عملکرد کبد (LFTs) را در نظر بگیرید. معمولاً آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) تا ۲ تا ۳ برابر حد بالای نرمال افزایش می‌یابد.
 ۴. EBV IM را می‌توان با استفاده از انواع آنتی‌بادی‌های هتروفیل غیر EBV نامرتب و آنتی‌بادی‌های خاص EBV تشخیص داد.

آنتی‌بادی‌های هتروفیل

به دنبال IM ناشی از EBV، ۷۰ تا ۹۰٪ بیماران آنتی‌بادی‌های هتروفیل IM آنتی‌بادی علیه آنتی ژن تولید شده در یک گونه که در برابر آنتی ژن‌های گونه‌های دیگر واکنش نشان می‌دهد، تولید می‌کنند. آنتی‌بادی‌های هتروفیل برای ویروس اختصاصی نیست. این آنتی‌بادی‌ها را می‌توان با روش‌های زیر شناسایی کرد:

• **تست پل-بونل:** گلبول‌های قرمز گوسفند در حضور آنتی‌بادی‌های هتروفیل آگلوتینه می‌شود.

- **تست Monospot®:** گلبول‌های قرمز اسب در مواجهه با آنتی‌بادی‌های هتروفیل آگلوتینه می‌شوند. Monospot® در ارتباط با اصل تست دیفرانسیل دیویدسون استفاده می‌کند. حساسیت و ویژگی Monospot® به ترتیب ۷۰-۹۰٪ و ۱۰۰٪ است.
- مثبت بودن در طی شش هفته اول بیماری افزایش می‌یابد و بنابراین نتایج آزمایش آنتی‌بادی هتروفیل ممکن است در اوایل دوره EBV IM منفی باشد. تیتراژ شدت بیماری ارتباطی ندارد. آگلوتینین‌ها معمولاً به مدت ۴ تا ۸ هفته در خون باقی می‌ماند، اما ممکن است در سطوح پایین تا یک سال مثبت باقی بماند.

نتایج مثبت کاذب

- اگرچه ویژگی ۱۰۰٪ مجازی با تست Monospot® وجود دارد، سایر اختلالات به ندرت ممکن است نتیجه مثبت کاذب ایجاد کنند.
- عفونت - به عنوان مثال، توکسوپلازما، سرخچه، CMV، HIV، ویروس هرپس سیمپلکس، مالاریا، هپاتیت ویروسی.
- بدخیمی - به عنوان مثال، لنفوم (به ویژه لنفوم بورکیت)، سرطان خون، سرطان پانکراس.
- بیماری‌های بافت همبند - به عنوان مثال، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک.

نتایج منفی کاذب

- اگر آزمایش خیلی زود در دوره بیماری انجام شود ممکن است رخ دهد. میزان منفی کاذب در هفته اول عفونت ۲۵ درصد، در هفته دوم ۵ تا ۱۰ درصد و در هفته سوم عفونت ۵ درصد است.
- تست‌های آنتی‌بادی هتروفیل در بیماران کمتر از ۱۰ سال حساسیت کمتری دارد. نتایج منفی کاذب به ویژه



۳. آنتی بادی‌های ضد EBNA، معمولاً تا ۸ تا ۱۶ هفته پس از شروع علائم، قابل تشخیص نیست، اما می‌تواند به تشخیص اخیر بودن عفونت کمک کند.

۴. آنتی بادی‌های EBV IgG VCA دیرتر از آنتی بادی‌های IgM VCA افزایش می‌یابد، اما با تیتراهای متغیر تا آخر عمر بالایی می‌ماند.

۵. IgG پایدار نشان دهنده IM مزمن نیست و در ارزیابی سندرم خستگی مزمن ارتباطی ندارد.

۶. نتایج تیتراژ آنتی بادی VCA مثبت کاذب ممکن است با سایر ویروس‌های هرپس (مانند CMV) یا با ارگاناسم‌های غیر مرتبط (مانند T. gondii) رخ دهد. با این حال، واکنش متقاطع مثبت کاذب به

آنتی بادی‌های خاص EBV بسیار نادر است.

۷. ممکن است نتایج منفی کاذب در اوایل دوره عفونت و در کودکان خردسال (سن کمتر از ۲ سال) وجود داشته باشد.

در کودکان زیر ۲ سال رایج است. ۴۰ درصد از کودکان ۴ ساله یا کوچک‌تر در هیچ زمانی در طول عفونت EBV آنتی بادی‌های هتروفیل قابل تشخیص ندارند.

آنتی بادی‌های اختصاصی EBV

- بیمارانی که پس از شش هفته با بیماری مونونوکلئوز هتروفیل منفی باقی می‌مانند، IM هتروفیل منفی در نظر گرفته می‌شود و باید برای آنتی بادی‌های اختصاصی EBV مورد آزمایش قرار گیرند.

- در صورت مشکوک شدن به مثبت کاذب نتیجه تست آنتی بادی هتروفیل، آزمایش آنتی بادی اختصاصی EBV نیز ممکن است مفید باشد. بیمارانی که هتروفیل مثبت هستند اما آنتی بادی خاص منفی، باید برای آزمایش علل احتمالی آنتی بادی‌های هتروفیل مثبت کاذب در نظر گرفته شوند.

- پاسخ آنتی بادی به تست سرولوژیکی خاص EBV شامل اندازه گیری پاسخ آنتی بادی به پروتئین‌های ویروسی سطحی و هسته ای EBV است. مفیدترین آنتی بادی‌های اختصاصی EBV، آنتی ژن‌های کپسید ویروسی (VCAs) و آنتی ژن هسته ای EBV (EBNA) هستند:

۱. توافق بالایی بین تست‌های آنتی بادی هتروفیل و الایزا VCA-IgM وجود دارد اما الایزا VCA-IgM حساس‌تر است.
۲. آنتی بادی‌های IgM علیه VCA EBV در افتراق عفونت اخیر از عفونت قبلی مفید است. پس از عفونت حاد، افزایش سطح IgM پس از ۴ تا ۸ هفته به اوج خود می‌رسد و IgM معمولاً تا یک سال مثبت باقی می‌ماند.

بررسی‌های دیگر

- یک واکنش زنجیره ای پلیمرز بلادرنگ برای شناسایی IM DNA توسعه یافته و ممکن است در موارد شک تشخیصی یا مواردی که تشخیص سریع مفید است، مانند بیمارانی که در معرض خطر بالای پارگی طحال هستند، مفید باشد.

- **CBC:** افزایش تعداد گلبول‌های سفید همراه با لنفوسیتوز و تعداد نسبی لنفوسیت‌های غیرمعمول بیش از ۲۰٪ ممکن است ترومبوسیتوپنی رخ دهد.

- **ESR:** ESR در اکثر بیماران مبتلا به IM افزایش می‌یابد اما در فارنژیت استرپتوکوک گروه A افزایش نمی‌یابد.

- **LFTs:** افزایش خفیف ترانس آمینازهای سرم (افزایش بیشتر سطح ترانس آمیناز سرم نشان دهنده هپاتیت ویروسی است).

- **سواب گلو:** رشد استرپتوکوک‌های گروه A علت فارنژیت را مشخص نمی‌کند. ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به IM، دارای استرپتوکوک گروه A در اوروفارنکس هستند.

- ممکن است برای ارزیابی اسپلنومگالی به سونوگرافی شکم نیاز باشد.

- ممکن است بررسی‌های دیگری برای افتراق از سایر تشخیص‌های احتمالی مورد نیاز باشد - به عنوان مثال،

سوراخ کمتری در صورت وجود مننژیت. ممکن است برای ارزیابی اسپلنومگالی به سونوگرافی شکم نیاز باشد.

بیماری های همراه با EBV

- لنفوم بزرگیت
- لنفوم سلول B در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی
- کارسینوم های تمایز نیافته - به عنوان مثال، سرطان نازوفارنکس و سرطان غدد بزاقی
- سندرم دانکن: نادر، مغلوب مرتبط با X. سلول های T معیوب قادر به تخریب سلول های آلوده به EBV نیستند.
- توسعه مرتبط با بیماری خود ایمنی و لنفوم
- مولتیپل اسکلروزیس

کنترل و درمان

- توصیه نمی شود که کودکان آسیب دیده از مدارس و سایر مراکز مراقبت از کودک حذف شوند، مگر اینکه برای رفاه خودشان مناسب باشد.
- به طور سنتی به بیماران توصیه می شود که به مدت سه هفته از ورزش های تماسی خودداری کنند زیرا خطر پارگی طحال وجود دارد. یک مطالعه اولتراسوند روی ۱۹ بیمار نشان داد که در ۱۶ بیمار، بزرگی طحال طی ۴ هفته برطرف شد اما در ۳ بیمار هشت هفته طول کشید. نویسندگان توصیه می کنند که توصیه ها باید براساس یافته های اولتراسوند هدایت شود و شاید در بیمارانی که به طور منظم در چنین ورزش هایی شرکت می کنند، در نظر گرفته شود.
- در طول مدت بیماری از مصرف الکل خودداری کنید.
- پاراستامول را برای بی دردی و کنترل تب توصیه کنید.
- هیچ درمان ضدویروسی خاصی در دسترس نیست.
- شواهد کافی برای توصیه درمان استروئیدی برای کنترل علائم در IM14 وجود ندارد. دوره های کوتاه کورتیکواستروئیدها برای کم خونی همولیتیک، درگیری سیستم عصبی مرکزی یا بزرگ شدن شدید لوزه ها مفید است.
- علاقه به استفاده از داروهای ضدویروسی مانند آسیکلوویر و والاسیکلوویر در درمان IM وجود داشته است، اما تا به امروز کارآزمایی ها امیدبخش نبوده است.
- آمپی سیلین و آموکسی سیلین باعث ایجاد بثورات خارش دار ماکولوپاپولار می شود و نباید در بیمارانی که ممکن است IM داشته باشند تجویز شود.
- بیماران ممکن است برای دریافت مایعات داخل وریدی نیاز به بستری شدن در بیمارستان داشته باشند.

- جراحی معمولاً برای پارگی خودبه خودی طحال توصیه می شود، اما درمان غیر جراحی ممکن است مناسب باشد.
- یک مطالعه روی پرسنل نظامی نقش ویتامین D را در کوتاه کردن زمان بهبودی در بیماران مبتلا به فارنژیت حاد مرتبط با مونونوکلئوز عفونی پیشنهاد کرد.

عوارض

- بزرگ شدن شدید لوزه ها ممکن است منجر به انسداد راه هوایی فوقانی شود.
- میوکاردیت و ناهنجاری های هدایت قلبی، از عوارض نادری هستند.
- پارگی طحال نادر است اما بالقوه کشنده است. اسپلنکتومی حساسیت به عفونت های مختلف را افزایش می دهد.
- کم خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی
- نفريت بینابینی حاد، گلو مریولونفریت
- عصبی، از جمله نوریت اپتیک، میلیت عرضی، مننژیت
- آسپتیک، آنسفالیت و مننگوانسفالیت، فلج اعصاب
- جمجمه (به ویژه فلج صورت) یا سندرم گیلن باره.
- خستگی طولانی مدت؛ افسردگی

پیش آگهی

- تب غده ای معمولاً خود محدود شونده است و ۲ تا ۴ هفته طول می کشد. گاهی اوقات دوره بیماری می تواند طولانی شود و برای چندین هفته یا ماه ادامه یابد.
- خستگی معمولاً چند هفته طول می کشد، اما ممکن است برای چند ماه در شمار کمی باقی بماند.
- عفونت EBV منجر به یک حالت ناقل پنهان در تمام عمر می شود. ویروس ممکن است دوباره فعال شود اما همیشه علائمی ایجاد نمی کند. اگر EBV دوباره فعال شود، احتمال بروز علائم در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند بیشتر است.

منبع:

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Dr Colin Tidy, Infectious mononucleosis. Available from patient info doctor , Last updated , 16 Feb 2021.