

**Received:** 2005.07.19  
**Accepted:** 2005.12.05  
**Published:** 2005.12.20

## Rola wirusa Epsteina-Barr w chorobach oczu

### Ocular involvement in Epstein-Barr virus infection

**Marta Piecyk-Sidor, Małgorzata Anna Polz-Dacewicz**

Zakład Wirusologii Akademii Medycznej w Lublinie

#### Streszczenie

Wirus Epsteina-Barr (EBV) należy do rodziny *Herpesviridae*. Zakażenie EBV jest bardzo rozpowszechnione, u około 90% dorosłej populacji stwierdza się przeciwciała anti-EBV. Zakażenie może mieć charakter bezobjawowy, może też rozwinąć się do zespołu typowego dla mononukleozy zakaźnej. Następstwa zakażenia EBV mogą dotyczyć każdej tkanki oka.

W pracy przedstawiono objawy oczne w przebiegu zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) z uwzględnieniem obrazu klinicznego i diagnostyki.

**Słowa kluczowe:**

**wirus Epsteina-Barr • zakażenie EBV • objawy oczne • diagnostyka**

#### Summary

Epstein-Barr virus (EBV) belongs to the family of herpesviruses. EBV is ubiquitous, with high antibody-positive prevalence (up to 90%) in the adult population. Clinical manifestations of EBV infection range from subclinical seroconversion to the syndrome of infectious mononucleosis. The reported manifestations of EBV infection may affect all tissues of the eye.

We reviewed the ophthalmic manifestations in Epstein-Barr virus infection, concentrating on clinical features and laboratory diagnosis.

**Key words:**

**Epstein-Barr virus • EBV infection • ophthalmic manifestations • diagnosis**

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/8569.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/8569.pdf)

**Word count:** 2920

**Tables:** –

**Figures:** –

**References:** 37

**Adres autorki:**

lek. med. Marta Piecyk-Sidor, Zakład Wirusologii Akademii Medycznej w Lublinie, Collegium Universum, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin; e-mail: psmarta@poczta.onet.pl

Wirus Epsteina-Barr (EBV) należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *Gammaherpesvirinae*, według taksonomii wirusologicznej nosi nazwę – *human Herpesvirus 4* (HHV-4). Po raz pierwszy został zidentyfikowany w 1964 roku. Wirus EB jest bardzo rozpowszechniony, u około 90% dorosłej populacji występują przeciwciała anty-EBVCA i/lub EBNA, co oznacza przebyty kontakt z wirusem. Większość zakażeń ma przebieg bezobjawowy [10]. Do zakażenia najczęściej dochodzi poprzez ślinę, rzadziej drogą parenteralną. Szczególną cechą wirusa jest możliwość latentnego przetrwania w organizmie zakażonego człowieka i zdolność do jego okresowej reaktywacji. W większości przypadków zakażenie ma charakter samoograniczający się [30].

Mimo dużego postępu w poznaniu historii naturalnej, biologii molekularnej i odpowiedzi immunologicznej gospodarza na zakażenie, wpływ EBV na rozwój różnych zaburzeń narządu wzroku nadal pozostaje niejasny. Skąpe dane zebrane na ten temat sugerują, że EBV może mieć związek z wieloma chorobami oczu.

## BIOLOGIA WIRUSA

Genom wirusa Epsteina-Barr stanowi podwójna nić DNA o strukturze liniowej, zawierająca 172 000 par zasad (172 kb), z których 57% stanowią guanozyna i cytozyna. Ikośahedralny kapsyd zawiera 162 kapsomery. Nukleokapsyd otoczony jest glikoproteinową osłonką. Komputerowa analiza genomu EBV wykazała obecność prawie 100 otwartych ramek odczytu (ORF) i 30 genów kodujących około 80 różnych białek [30].

Wyróżnia się dwa typy wirusa: A i B (określane również 1 i 2), różniące się sekwencją genu jądrowego. Typ A występuje na całym świecie, typ B początkowo ograniczony tylko do rejonu Afryki, obecnie również się rozprzestrzenił. Zakażenia w państwach zachodnich dotyczą zakażenia pojedynczym szczepem wirusa, w prawie 90% przypadków jest to typ A [37].

Jedynym naturalnym gospodarzem dla EBV jest człowiek. Wirus dostaje się do organizmu najczęściej drogą powietrzno-kropelkową. Może zakażać komórki nabłonkowe nosogardzieli, limfocyty B, a także limfocyty T [28]. Do wnętrza komórki wirus wnika poprzez związanie głównej glikoproteiny otoczki (gp350/220) z receptorem komórkowym CR 2 (CD 21), który jest jednocześnie receptorem składowej C3d dopełniacza. W wyniku pierwotnej infekcji może ulec zakażeniu 1:10000 limfocytów B.

Większość pierwotnych zakażeń EBV przebiega bezobjawowo lub bardzo łagodnie [10,11,28,37]. Wytwarza się wówczas stan latencji w obrębie zakażonej populacji limfocytów B. W tym okresie wirus trwa w postaci kolistego, episomalnego DNA, który replikuje się i jest przenoszony bezpośrednio do potomnych komórek gospodarza. Latencji towarzyszy ekspresja około 10 genów wirusowych oraz wytworzenie 6 antygenów jądrowych określanych jako EBNAs 1-6 (Epstein-Barr nuclear antigens – EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C, -LP), trzech latentnych białek błonowych (latent membrane proteins – LMP-1, -2A, -2B) i 2 transkryptów RNA polimeraz.

Różne czynniki mogą spowodować okresową reaktywację i replikację wirusa (spadek odporności, związki chemiczne,

limfokiny). Zakażone komórki pozostają pod kontrolą mechanizmów obronnych gospodarza, jednak kiedy one zawiodą, komórki mogą się dzielić w sposób niekontrolowany, co w konsekwencji może doprowadzić nawet do rozwoju nowotworów złośliwych [2,6,7,10,11,13,20,22,30].

Zdolność EBV do długotrwałego przetrwania w limfocytach ma znaczenie w rozprzestrzenianiu się zakażenia, zwłaszcza podczas przetaczania krwi i produktów krwiopochodnych oraz przeszczepów narządów i tkanek. Może on również modyfikować układ immunologiczny powodując reaktywację innych patogenów, np. zakażenia wirusem *herpes simplex* typu 2 (HSV2) [14].

Ponad 50% pierwotnych zakażeń EBV przebiega bezobjawowo. Objawy kliniczne zwykle towarzyszą mononukleozie zakaźnej w postaci tzw. triady: gorączki, zapalenia gardła oraz powiększenia węzłów chłonnych. Czas trwania objawów jest bardzo różny, całkowite wyzdrowienie następuje w ciągu 2–4 tygodni. Bardzo rzadko dochodzi do rozwoju przewlekłego zakażenia EBV.

U tych chorych rozwijają się często zagrażające życiu komplikacje z gorączką, powiększeniem śledziony, limfadenopatią. Zakażenie EBV odgrywa również rolę w patogenezie takich chorób jak zespół przewlekłego zmęczenia, chłoniak Burkitta, rak nosogardła, zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X (choroba Duncana), leukoplakia włochata jamy ustnej, a także potransplantacyjne zaburzenia limfoproliferacyjne [3,7,10,22,23,27,34,35,36].

## OBJAWY OCNNE W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA EBV

Rola zakażenia EBV w chorobach oka nie jest do końca poznana. W licznych przypadkach chorób oczu wykazano – na podstawie objawów klinicznych, wyników badań serologicznych i molekularnych – związek z zakażeniem EBV. Są to jednak zwykle opisy pojedynczych przypadków.

Najczęstszym objawem ocnym zakażenia EBV jest grudkowe zapalenie spojówek [8,29,35]. W przypadku reaktywacji zakażenia może pojawić się oczno-węzłowe zapalenie spojówek Parinauda, które charakteryzuje się ostrym grudkowym zapaleniem spojówek z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych przyusznych i szyjnych po stronie zapalenia. Wiadomo, że EBV jest także częstym czynnikiem infekcyjnym wywołującym ostre zapalenie gruczołu łzowego [18,18,24,31], a nawet nowotwory tego gruczołu [2,17,20].

Opisywano również przypadki zapalenia twardówki i błony naczyniowej [9,12,16,21]. Zażęcie tylnego odcinka oka w przypadku zakażenia wirusem EBV jest rzadkie i może powodować krwotoczki siatkówkowe [32], obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [36], czy zapalenie nerwu wzrokowego [1].

Obustronne zapalenie gruczołu łzowego po transplantacji szpiku kostnego u 8-letniej dziewczynki opisali Thomson i wsp. [31]. We krwi i łzach stwierdzono obecność EBV DNA. Autorzy pracy sugerują, że u każdego pacjenta z obniżoną odpornością, u którego występuje ból i zaczerwienienie oka, powinno być wykonane badanie w kierunku zakażenia EBV.

Marchese-Ragona i wsp. [18] przedstawili przypadek 23-letniej kobiety z klinicznymi objawami mononukleozy (zapalenie migdałów i limfadenopatia) oraz zapalenia gruczołu łzowego, u której w surowicy wykryto przeciwciała anty-EBVCA w klasie IgM i IgG. Inny opisywany przypadek zaburzeń w obrębie dróg odprowadzających łzy dotyczy pierwotnego guza o charakterze nieodróżnionego raka, występującego w woreczku łzowym [17]. W komórkach nowotworowych guza, stosując metodę hybrydyzacji *in situ* wykazano obecność mRNA EBV. W związku z wykryciem obecności EBV DNA we łzach, pobranych ze zdrowych oczu Robert i wsp. [26] sugerują, że wirus ten w postaci latentnej może przetrwać w gruczole łzowym.

Merayo-Liovers i wsp. [19] opisali przypadek zespołu suchego oka u 10-letniego pacjenta, będącego rezultatem zapalenia gruczołu łzowego z powodu zakażenia EBV. Autorzy sugerują, że zapalenie gruczołu łzowego, związane z zakażeniem EBV, powinno być brane pod uwagę w różnicowej diagnostyce zespołu suchego oka u dzieci.

W przypadku rogówki zakażenie EBV może być związane z objawami dotyczącymi wszystkich jej warstw. Spotykane postaci zapalenia rogówki to: nabłonkowe drzewkowate owrzodzenie rogówki, przypominające zapalenie rogówki wywoływane przez wirus *herpes simplex* typu 1; podnabłonkowe nacieki, przypominające zapalenie adenowirusowe rogówki; wielogniskowe, ziarniste lub pieniążkowe nacieki przednie i śródmiąższowe; wielogniskowe, brzeżne zapalenie rogówki, często z waskularyzacją [25,29,35].

Większość pacjentów z zapaleniem rogówki ma objawy światłowstrętu i odczucie ciała obcego w oku. Ostrość wzroku pozostaje bez zmian lub minimalnie się obniża. Nacieki miąższowe często rozwijają się bez objawów „czerwonego oka”. Pojawienie się objawów zapalenia rogówki, związanego z infekcją EBV, występuje po 1–4 tygodniach od chwili zakażenia.

Uważa się, że zapalenie błony naczyniowej może być skutkiem zarówno bezobjawowego pierwotnego zakażenia EBV [12], jak i reaktywacji latentnego zakażenia [21].

Morishima i wsp. [21] opisali przypadek 7-letniej dziewczynki, u której wystąpiło zapalenie błony naczyniowej związane z aktywacją latentnego zakażenia EBV (CAEBV). Zaobserwowano u niej częste epizody podwyższonej temperatury ciała i hepatosplenomegalię, po czym wystąpiło porażenie nerwu twarzowego. Badanie okulistyczne wykazało zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego prawego oka. Tarcze nerwu wzrokowego były obustronnie obrzęknięte, naczynia siatkówki poszerzone. Poziom przeciwciał przeciwko EBV był podwyższony. Leczenie miejscowe steroidami, podanie IL-2 oraz wykonanie splenektomii, szybko usunęły wszystkie symptomy łącznie z objawami ze strony narządu wzroku. Autorzy ci potwierdzają efektywność takiego leczenia w przypadku CAEBV.

Ciekawy przypadek bezobjawowej infekcji EBV z ostrym obustronnym zapaleniem całej błony naczyniowej oka został opisany przez Heiligenhaus i wsp. [12]. W płynie pobranym z przedniej komory prawego oka stwierdzono obecność DNA EBV.

Grefer i wsp. [9] opisali przypadek 13,5-letniej dziewczynki, u której wykazano związek pomiędzy wystąpieniem zespołu TINU (tubulopatie śródmiąższowe i zapalenie błony naczyniowej) a infekcją EBV. Etiologia tego rzadkiego schorzenia nadal nie jest znana, występuje ono u kobiet w wieku dojrzewania i zazwyczaj ulega samoistnej regresji. Przypuszcza się, że w patogenezie reakcji immunologicznej w przebiegu tej choroby może mieć znaczenie zarówno czynnik zakaźny jak i immunologiczny.

Nad rolą zakażenia EBV w zespole TINU zastanawiali się również Cigini i wsp. [5]. Opisali oni przypadek 48-letniej chorej, u której stwierdzono obustronne zapalenie błony naczyniowej, wyprzedzające o 4 miesiące wystąpienie zaburzeń ze strony nerek. Badanie surowicy wykazało obecność przeciwciał IgM i IgG przeciwko EBVCA; po 6 miesiącach wzrosło miano przeciwciał w klasie IgG przeciwko EBNA i EBVCA.

W literaturze spotyka się nieliczne informacje dotyczące zapalenia siatkówki, związanego z zakażeniem EBV. Kramer i wsp. [16] przedstawili przypadek prawdopodobnego związku wystąpienia ostrej martwicy siatkówki (ARN) na skutek infekcji EBV u 32-letniego homoseksualisty z objawami typowymi dla ARN w lewym oku. Ostrość wzroku w dniu przyjęcia wynosiła 0,1. W przednim odcinku stwierdzono osady rogówkowe, bez obecności komórek w komorze przedniej. Z powodu masywnego wysięku komórkowego w ciele szklistym dolna część dna oka była niewidoczna. W górnym nosowym kwadrancie siatkówki widoczny był duży obszar martwicy z krwotokami i zakrzepowym zapaleniem naczyń. W wywiadzie, oprócz infekcji EBV z zapaleniem osierdzia w wieku 17 lat, pacjent nie podawał innych schorzeń. Wykonano testy w kierunku toksoplazmozy, boreliozy, wzw typu B, zakażenia HIV, HSV i VZV. Wszystkie wyniki były ujemne. Stwierdzono natomiast podwyższony poziom przeciwciał w klasie IgM i IgG dla antygeny jądrowego (EBNA) i wczesnego antygeny (EA), o profilu typowym dla ostrego zakażenia EBV. Poziom przeciwciał obniżył się w następnych 12 tygodniach, co sugeruje, że EBV mógł odgrywać rolę w opisywanym przypadku.

Także Tran i wsp. [33] stwierdzili obecność podwyższonego poziomu IgM i znaczący wzrost IgG dla EBNA po 4 tygodniach, u 17-letniej pacjentki, z łagodną postacią ARN. Nie stwierdzono natomiast obecności EBV DNA w płynie pobranym z komory przedniej. Sugerują oni jednak, że EBV może być potencjalnym czynnikiem etiologicznym ARN.

Tornqvist i wsp. [32] opisali przypadek 20-letniego mężczyzny, u którego podczas mononukleozy dołączyły zaburzenia dotyczące tylnego odcinka oka w postaci plamek Rotha (okrągłych krwotoczków charakteryzujących się białym środkiem). Natomiast Yamamoto i wsp. [36] opisali dwa przypadki zapalenia naczyń w okolicy nerwu wzrokowego, związane z aktywacją przewlekłego zakażenia EBV (CAEBV). Pierwszy, dotyczył 6-letniego chłopca, z ostrością wzroku 20/20 w obu oczach. W jego prawym oku zaobserwowano wysięki w okolicy tarczy nerwu wzrokowego. Angiografia fluoresceinowa wykazała hiperfluorescencję w okolicy nerwu wzrokowego i przeciek z okołotarczowych naczyń siatkówki w prawym oku. Dwa miesiące później

wysięki zwiększyły się i wystąpiło krwawienie przedsiatkówkowe w prawym oku. Ostrość wzroku obniżyła się do 20/60. Zastosowano leczenie w postaci ogólnego podania kortykosteroidów, globulin i acyklowiru. Ostrość wzroku w prawym oku powróciła do 20/20, ale pozostały wysięki okołotarczowe. W drugim przypadku opisano szesnastoletnią chorą z ostrością wzroku 20/20 w obu oczach. W prawym oku widoczny był obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i rozszerzenie naczyń siatkówki. Angiografia fluoresceinowa wykazała hiperfluorescencję bez przecieku z naczyń siatkówki. W obydwu przypadkach badanie pola widzenia ujawniło powiększenie plamki ślepej w oku prawym. Okazało się więc, że reaktywacja latentnego zakażenia wirusem EBV może być powodem zapalenia naczyń i obrzęku tarczy nerwu wzrokowego.

Wirus EBV jest również brany pod uwagę jako czynnik etiologiczny w licznych chorobach limfoproliferacyjnych, np. w różnych typach chłoniaków, czy w potransplantacyjnych zespołach limfoproliferacyjnych (PTLD).

Diabata i wsp. [6] badali próbki pobrane podczas biopsji od 14 pacjentów z ocznym chłoniakiem MALT (tkanka chłonna związana z błoną śluzową). W czterech z nich metodą PCR wykryto DNA EBV, a w przypadku użycia metody hybrydyzacji *in situ* w 3 z 14 próbek wyniki były pozytywne dla mRNA EBV.

Związek chłoniaka B-komórkowego z zakażeniem EBV próbował udowodnić Chan [2], który metodą PCR badał materiał pochodzący z pierwotnego chłoniaka B-komórkowego, stwierdzając DNA EBV w 2 z 57 przebadanych przypadków. Natomiast w badaniach 13-osobowej grupy pacjentów tylko w 1 (u chorego na AIDS) spośród 13 przypadków wykryto EBV DNA, nie potwierdzając tym samym związku pomiędzy EBV a pierwotnym wewnątrzgałkowym chłoniakiem [3]. Autorzy sugerują przeprowadzenie badań na większej liczbie pacjentów.

Opisano również ciekawy przypadek dziewczynki, u której jako pierwotny objaw mononukleozy pojawił się guz spojówki, natomiast ogólnoustrojowe objawy choroby pojawiły się dopiero kilka dni później [13]. W badaniu histologicznym rozpoznano chłoniaka wywodzącego się z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, w badaniu immunohistochemicznym obecność nacieku poliklonalnych limfocytów i antygenów związanych z EBV, natomiast w hybrydyzacji *in situ* mRNA EBV. Testy serologiczne również potwierdziły związek procesu limfoproliferacyjnego z ostrą infekcją wirusem EBV.

W dostępnym piśmiennictwie przytoczono także przypadek pierwotnego chłoniaka gruczołu łzowego [20] oraz chłoniaka spojówki [34] wywodzącego się z komórek NK (natural killer).

Patogeneza po transplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (PTLD) jest złożonym wieloetapowym procesem. Jednym z proponowanych mechanizmów jego powstania jest zachwianie równowagi pomiędzy stymulacją B-komórkową i odpowiedzią immunologiczną anty-EBV. Proliferacja limfocytów B jest indukowana przez przewlekłą stymulację ze strony przeszczepu, onkogeny genomu EBV i przez immunosupresję [7], co może prowadzić nawet do rozwoju

chłoniaków. PTLD powinny być brane pod uwagę w przypadku zapalenia błony naczyniowej o nieustalonej etiologii. Rohrbach i wsp. [27] u 7-letniego chłopca, po przeszczepie serca, stwierdzili zapalenie błony naczyniowej oraz rozrost w obrębie tęczówki. W pobranym fragmencie tęczówki rozpoznano PTLD, a także wykryto obecność materiału genetycznego EBV. Przed transplantacją u pacjenta nie wykazano zakażenia EBV.

Podobny przypadek, PTLD przypominający zapalenie błony naczyniowej z ziarninami tęczówki, opisali O'hara i wsp. [22] u 8-letniej dziewczynki (przed przeszczepem seronegatywna) po przeszczepie wątroby (w wieku 18 miesięcy), wykazali oni obecność zakażenia EBV. W innym przypadku wykazano, z użyciem PCR, obecność materiału genetycznego EBV w ciele szklistym, chorego po przeszczepie płuca z PLTD dotyczącym błony naczyniowej i siatkówki.

Potwierdzenie obecności wirusa EBV ma znaczenie prognostyczne i terapeutyczne. Obecnie możliwe jest zahamowanie proliferacji limfocytów po zastosowaniu radioterapii, chemioterapii, immunoterapii, a w niedalekiej przyszłości możliwa będzie terapia z zastosowaniem *ex vivo* generowanych swoistych dla danego wirusa limfocytów T [7,27].

Przedstawione wyżej przypadki wskazują, że komplikacje okulistyczne związane z zakażeniem EBV dotyczyły głównie dzieci w wieku 6–17 lat lub młodych osób dorosłych do czterdziestu kilku lat. Jest to zrozumiałe, gdyż występowanie pierwotnego zakażenia EBV jest odzwierciedleniem warunków socjalno-bytowych; w krajach słabo rozwiniętych do ekspozycji na zakażenie dochodzi zwykle w okresie niemowlęcym lub wczesnym dzieciństwie, zaś w krajach wysoko uprzemysłowionych w okresie pokwitania.

## DIAGNOSTYKA

Podstawowe znaczenie w diagnostyce pierwotnego i wtórnego zakażenia EBV mają wyniki badań serologicznych [5,10,11,16,18,33]. Konsekwencją tropizmu wirusa do układu siateczkowo-śródbłonkowego jest uruchomienie mechanizmów nieswoistych, takich jak np. wytwarzanie poliklonalnych IgM, tzw. przeciwciał heterofilnych. Około 80–90% osób z objawowym pierwotnym zakażeniem EBV wytwarza je w ciągu pierwszych 3 tygodni choroby. Przeciwciała heterofilne osiągają najwyższe miano w ciągu 2–3 tygodni od początku choroby i mogą utrzymywać się 3–6 miesięcy lub dłużej. Wkrótce po zakażeniu EBV pojawiają się przeciwciała swoiste.

Diagnostyka laboratoryjna zakażenia wirusem Epsteina-Barr, w przypadku podejrzenia mononukleozy, opiera się na wykazaniu obecności przeciwciał heterofilnych wykrywanych testami hemaglutynacyjnymi (tzw. test Paula-Bunnella-Davidsohna). Przeciwciała stwierdza się u prawie 90% chorych z objawową mononukleozą zakaźną. W przypadku ujemnego lub wątpliwego wyniku badania na obecność przeciwciał heterofilnych, co się często zdarza u dzieci poniżej 5 roku życia, a także diagnostyki innych zespołów chorobowych związanych z zakażeniem EBV, zaleca się wykonanie badań serologicznych w kierunku obecności swoistych przeciwciał. Obecnie w badaniach rutynowych stosowana jest metoda immunoenzymatyczna ELISA.

Podczas pierwotnej infekcji EBV oraz w przebiegu mononukleozy zakaźnej pierwotnymi markerami są przeciwciała w klasie IgM i IgG przeciwko antygenowi kapsydowemu EBVCA. Poziom przeciwciał VCA IgM szybko wzrasta w ciągu kilku dni od ostrej infekcji, zanikają one w ciągu 2–3 miesięcy. Przeciwciała VCA IgG również są wytwarzane w ciągu kilku dni od ekspozycji na EBV, ale utrzymują się przez całe życie pacjenta.

Przeciwciała EBNA są wytwarzane nieco później, od kilku tygodni do kilku miesięcy po ostrym zakażeniu i są wykrywalne przez całe życie. Anty-EBNA-2 wykrywa się w ostrej fazie zakażenia, anty-EBNA-1 około 4 miesiące po zakażeniu. Ich poziom podwyższa się przejściowo w przypadku reaktywacji zakażenia EBV.

Świeżo przebyte zakażenie pierwotne można rozpoznać w przypadku stwierdzenia w surowicy swoistych anty-EBVCA IgM w wysokich mianach i anty-EBVCA IgG przy braku anty-EBNA.

Obecność przeciwciał IgM VCA lub IgG VCA oraz wzrost poziomu przeciwciał IgG przeciwko EBNA wskazuje na reaktywację zakażenia. Reaktywacji zakażenia odpowiada również przejściowy wzrost poziomu przeciwciał anty-EA, głównie EA(R).

Dostępne obecnie techniki immunologiczne oraz metody biologii molekularnej znacznie poszerzają możliwości diagnostyczne [2,3,22,26,29,33]. Techniki hybrydyzacji Southern blot i hybrydyzacji *in situ* z użyciem klonowanych fragmentów EBV cDNA lub cRNA umożliwiają wykrycie nawet niepełnych fragmentów genomu wirusa występujących w krążących limfocytach lub materiale biopsyjnym (świeżym lub w skrawkach parafinowych). Znaczną swoistością charakteryzuje się technika PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) wykorzystująca syntetyczne primery nukleotydowe i enzymatyczną amplifikację badanego DNA. PCR jest obecnie

najlepszą metodą pozwalającą na różnicowanie szczepów EBV oraz wykrywanie mutacji w genomie wirusa.

Częstość wykrywania EBV DNA jest różna w różnych badaniach [15,31]. Chodosh i wsp. [4] badali obecność EBV DNA metodą PCR w tkankach oczu, pobranych od osób zmarłych. Badano rąbek rogówki, centralną rogówkę, płyn z komory przedniej, tęczęwkę, ciało szkliste i nerw wzrokowy. Obecność EBV DNA stwierdzono w 12 z 60 badanych tkanek, 5 razy w płynie z komory przedniej, 3 razy w centralnej rogówce, 2 razy w ciele szklistym, 1 raz w rąbku rogówki. Tylko próbki z nerwu wzrokowego były negatywne.

Zapalenie spojówek i rogówki bardzo często ma etiologię wirusową. Większość zakażeń wirusowych charakteryzuje się znaczną zakaźnością i wykazuje tendencję do samowyleczenia. Wydzielina z oka w zakażeniach wirusowych jest zawsze wodnista (ropna występuje w zakażeniach bakteryjnych lub grzybiczych). W zapaleniu rogówki istotne znaczenie mają czynniki sprzyjające zakażeniu, np. urazy. Oprócz wirusów opryszczki typu 1 i 2 (HSV-1, HSV-2) czynnikiem etiologicznym może być wirus Epsteina-Barr.

Oko jest narządem bardzo zróżnicowanym i wyspecjalizowanym pod względem fizjologicznym. Dlatego każde zakażenie wirusowe może powodować upośledzenie jego funkcji. Wirusowe zakażenie tkanek oka jest bardzo istotnym problemem ze względu na trudności w zapobieganiu oraz leczeniu. Ponadto niektóre zakażenia wirusowe, zwłaszcza spojówek i rogówki, występują stosunkowo często. Na wzrost liczby zakażeń wirusowych może mieć wpływ szerokie stosowanie antybiotyków (spadek częstości zakażeń bakteryjnych), stosowanie kortykosteroidów, czy leczenie immunosupresyjne, które zmniejszają odporność na zakażenia wirusowe, w tym także na zakażenie EBV. Konieczne jest zatem prowadzenie dalszych badań nad rolą wirusa Epsteina-Barr w etiopatogenezie zaburzeń narządu wzroku.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Beiran I., Krasnitz I., Zimhoni-Eibitsz M., Gelfand Y.A., Miller B.: Pediatric chiasmal neuritis – typical of post-Epstein-Barr virus infection? *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2000; 78: 226–227
- [2] Chan C.C.: Molecular pathology of primary intraocular lymphoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 2003; 101: 275–292
- [3] Chan C.C., Shen D.F., Whitcup S.M., Nussenblatt R.B., Leofloang P., Roberge F.G., Cassoux N., Herbst C., Zhuang Z.: Detection of human herpesvirus-8 and Epstein-Barr virus DNA in primary intraocular lymphomas. *Blood*, 1999; 93: 2749–2751
- [4] Chodosh J., Gan Y.J., Sixbey J.W.: Detection of Epstein-Barr virus genome in ocular tissues. *Ophthalmology*, 1996; 103: 687–690
- [5] Cigni A., Soro G., Faedda R., Caucci F., Amodori F., Manca A., Tanda F., Satta A.E.: A case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis (“TINU syndrome”) associated with sacroileitis and Epstein-Barr virus infection with good spontaneous outcome. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42: E4–E10
- [6] Daibata M., Komatsu T., Taguchi H.: Human herpesviruses in primary ocular lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2000; 37: 361–365
- [7] Demols P.F., Cochaux P.M., Velu T., Caspers-Velu L.: Chorioretinal post-transplant lymphoproliferative disorder induced by the Epstein-Barr virus. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001; 85: 93–95
- [8] Feinberg A.S., Spraul C.W., Holden J.T., Grossniklaus H.E.: Conjunctival lymphocytic infiltrates associated with Epstein-Barr virus. *Ophthalmology*, 2000; 107: 159–163
- [9] Grefer J., Santer R., Ankermann T., Faul S., Nölle B., Eggert P.: Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr. Nephrol.*, 1999; 13: 336–339
- [10] Griffin B.E.: Epstein-Barr virus(EBV) and human disease: fact, opinions and problems. *Mutat. Res.*, 2000; 462: 395–405
- [11] Gutierrez J., Rodriguez M., Soto M.J., Suarez S., Morales P., Piedrola G., Maroto M.C.: An evaluation of polyantigenic ELISA to detect Epstein-Barr virus reactivation. *Microbios*, 2001, 106: 49–54
- [12] Heiligenhaus A., Dohrmann J., Koch J., Pauleikhoff D., Lommatzsch A.: Severe bilateral panuveitis in a patient with asymptomatic Epstein-Barr virus infection. *Eye*, 2001; 15: 792–793
- [13] Hundsdoerfer P., Overberg U.S., Henze G., Copuland S.E., Schulte M., Bleckmann H.: Conjunctival tumour as the primary manifestation of infectious mononucleosis in a 12 year old girl. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000; 84: 546
- [14] Inoda S., Wakakura M., Hirata J., Nakazato N., Toyo-Oka Y.: Stromal keratitis and anterior uveitis due to Herpes Simplex virus-2 in a young child. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2001; 45: 618–621
- [15] Kaye S.B., Baker K., Bonshek R., Maseruka H., Grinfeld E., Tullo A., Easty D.L., Hart C.A.: Human herpesviruses in the cornea. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000; 84: 563–571
- [16] Kramer S., Brummer C., Zierhut M.: Epstein-Barr virus associated acute retinal necrosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001; 85: 110
- [17] Leung S.Y., Chung L.P., Ho C.M., Yuen S.T., Wong M.P., Kwong W.P.: An Epstein-Barr virus positive undifferentiated carcinoma in the lacrimal sac. *Histopathology*, 1996; 28: 71–75

- [18] Marchese-Ragona R., Marioni G., Staffieri A., de-Filippis C.: Acute infectious mononucleosis presenting with dacryoadenitis and tonsillitis. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2002; 80: 345–346
- [19] Merayo-Llodes J., Baltatzis S., Foster C.S.: Epstein-Barr virus dacryoadenitis resulting in keratoconjunctivitis sicca in a child. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001; 132: 922–923
- [20] Mori T., Tokuhira M., Mori S., Sato N., Miura I., Adachi A., Kuroda H., Tamaru J., Itoyama S., Suzuki H., Abe T., Takeuchi T.: Primary natural killer cell lymphoma of the lacrimal sac. *Ann. Hematol.*, 2001; 80: 607–610
- [21] Morishima N., Miyakawa S., Akazawa Y., Takagi S.: A case of uveitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ophthalmologica*, 1996; 210: 186–188
- [22] O'hara M., Lloyd W.C., Scribbick F.W., Gullely M.L.: Latent intracellular Epstein-Barr Virus DNA demonstrated in ocular posttransplant lymphoproliferative disorder mimicking granulomatous uveitis with iris nodules in a child. *J. AAPOS*, 2001; 5: 62–63
- [23] Restelli M., Grinstein S., Gattuso P., Preciado M.V., Brunzini M.A., Zarate J., Mosquera J.M., Gould V.E.: Immunolocalization of the Epstein-Barr nuclear antigen-1 in conjunctival squamous carcinomas and dysplasias. *Hum. Pathol.*, 2005; 36: 325–329
- [24] Rhem M.N., Wilhelmus K.R., Jones D.B.: Epstein-Barr virus dacryoadenitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 2000; 129: 372–375
- [25] Ritterband D.C., Friedberg D.N.: Virus infections of the eye. *Rev. Med. Virol.*, 1998; 8: 187–201
- [26] Robert P.Y., Traccard I., Adenis J.P., Denis F., Ranger-Rogez S.: Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the "stair primers" PCR method: prospective study of 93 patients. *J. Med. Virol.*, 2002; 66: 506–511
- [27] Rohrbach J.M., Krober S.M., Teufel T., Kortman R.D., Zierhut M.: EBV-induced polymorphic lymphoproliferative disorder of the iris after heart transplantation. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2004; 42: 44–50
- [28] Sixbey J.W., Nedrud J.G., Raab-Traub N., Hanes R.A., Pagano J.S.: Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310: 1225–1230
- [29] Slobod K.S., Sandlund J.T., Spiegel P.H., Haik B., Hurwitz I.L., Conley M.E., Bowman L.C., Benaim E., Jenkis J.J., Stocks R.M., Gan Y., Sixbey J.W.: Molecular evidence of ocular Epstein-Barr virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 31: 184–188
- [30] Straus S.E., Cohen J.L., Tosato G., Meier J.: NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 45–58
- [31] Thomson J., Vassiliou G., Veys P., Redmill B., Edelsten C.: Epstein-Barr virus dacryoadenitis as a complication of bone marrow trasplant with combined immunodeficiency. *Eye*, 2001; 15: 815–816
- [32] Tornqvist G., Martenson P.A.: Retinal white-centered hemorrhages in infectious mononucleosis. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 1997; 75: 99–100
- [33] Tran T.H., Rozenberg F., Cassoux N., Rao N.A., LeHonang P., Bodaghi B.: Polymerase chain reaction analysis of aqueous humour samples in necrotising retinitis. *Br. J. Ophthalmol.*, 2003; 87: 79–83
- [34] Widmer S., Tinguely M., Egli F., Thiel M.A.: Lethal Epstein-Barr virus associated NK/T-cell lymphoma with primary manifestation in the conjunctiva. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 2005; 222: 255–257
- [35] Wilhelmus K.R.: Ocular involvement in infectious mononucleosis. *Am. J. Ophthalmol.*, 1981; 91:117–118
- [36] Yamamoto M., Ohga S., Ohnishi Y., Inomata H.: Optic disk vasculitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ophthalmologica*, 2002; 216: 221–225
- [37] Yao Q.Y., Croom-Carter D.S., Tierney R.J., Habeshaw G., Wilde J.T., Hill F.G., Conlon C., Rickinson A.B.: Epidemiology of infection with EBV types 1 and 2: lessons from the study of a T-cell-immunocompromised hemophilic cohort. *J. Virol.*, 1998; 72: 4352–4363