

HEMOLYMPHATIC SYSTEM

MICROBIOLOGY

LECTURE 5 PART 1: (EBV)

DONE BY:

ALI AL-OMARI



Epstein-Barr Virus (EBV)

Virology:

- Epstein-Barr virus is the etiologic agent of infectious mononucleosis and African Burkitt's lymphoma
- Its complete nucleotide sequence of 172 kbp is smaller than other herpes viruses

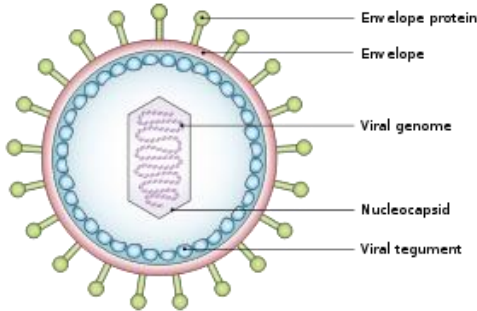
So it belongs to the herpesviridae family

- The virus is approximately 120 nm to 180 nm in diameter and is composed of a double helix of DNA wrapped in a protein capsid. The capsid is surrounded by a tegument made of protein, which in turn is surrounded by an envelope made from lipids. The viral envelope contains **glycoproteins**, which are essential to infection of the host cell

يعني شو؟ يعني dsDNA enveloped و helical

- In vivo, EBV is tropic for both human B lymphocytes and epithelial cells

وهون لما نحكي epithelial بنحكي خصبنا عن ال epithelial تبعت ال URT



History:

تعالو نحكيكم قصة هذا الفايروس, العلماء اللي اكتشفوه اسمهم مايكل إيشتاين وايفون بار عشان هيك قررو يسموه على اسمهم ☺
هذا بيوم من الايام إيشتاين كان رايح يحضر محاضرة عن نوع من أنواع السرطانات اللي بصيب الأطفال عاملها جراح اسمه دينيس بيركيت, طبعا هاظ الثاني برضو سمى السرطان اللي اكتشفه على اسمه ☺ اللي هو burkitt lymphoma
المهم إيشتاين طلب من بيركيت شوية عينات من هذا النوع من ال Lymphoma عشان يعمل عليهم فحوصات
لما اخذو العينات وفحصوهم هو وبار لقا فيهم هذا الفايروس فأكتشفوه وسموه على اسمهم (Epstein-Barr virus) واكتشفو انه برضو بسبب ال burkitt lymphoma

وبعديها بفترة بعض اللي شغالين باللاب صابهم mononucleosis, هاظ المرض كان موجود وعارفينه بس ما كانوا عارفين شو السبب تاعو, ففحصوهم واكتشفو انه عندهم ال Antibodies تاعت ال EBV وبالتالي عرفو انه هو بسبب ال mononucleosis

- The Epstein–Barr virus is named after Epstein, a professor emeritus at the University of Bristol, and Barr a PhD graduate from the University of London
- Epstein attended a lecture on Children's Cancer in Tropical Africa by Burkitt, a surgeon practicing in Uganda
- Specimen was sent from Uganda to be cultured and virus particles were identified
- Later on, a technician in their laboratory developed mononucleosis and they were able to compare a stored serum sample, showing that antibodies to the virus developed and the virus was linked to mononucleosis

Epidemiology:

- EBV is one of the most common viral infections to human
- EBV can be cultured from saliva of 10 to 20% of healthy adults and is intermittently recovered from most seropositive individuals

هنا تقريبا في 20% من البشر لو نوخذهم ونعمل test مثلا PCR رح نلاقي انه عندهم الفايروس بال saliva بس همه carrier وما عليهم أي أعراض (asymptomatic) ولا يعرفو انهم مصابين حتى

- It is of low contagiousness, and most cases are contracted after repeated contact between susceptible persons and those asymptotically shedding the virus (by respiratory droplets)

بالعادة ينتقل من الاشخاص اللي حكيينا عندهم carrier لشخص ثاني عن طريق ال droplets

- Secondary attack rates of infectious mononucleosis are low (<10%), because most family or household contacts already have antibody to the agent

ال 2ndary attack يعني لما يصيب حدا للمرة الثانية, احتمال ال mononucleosis يكون قليل لانهم صار عندهم مناعة ضده

- Worldwide 90-95% of adults are seropositive

وقصدنا ب seropositive يعني عندهم ال antibody ضد هذا الفايروس (اذا دورنا على IgG خاص ضد هناظ الفايروس بنلاقي), بس اذا بتسألته متى صابك الفايروس ممكن يكون مش عارف انه صابه اصلا

- Infectious mononucleosis has also been transmitted by blood transfusions

أكد برضو ممكن ينتقل عن طريق ال blood transfusions لانو قلنا ال target cells تبعته منها ال B lymphocyte اللي زي ما بنعرف موجودة بالدم

وبعض المصابين (خصيصا الاطفال بأفريقيا) ممكن نفوت بالمضاعفات اللي خطيرة زي ال burkitt's lymphoma

Pathogenesis:

وبالعادة أغلب اللي بصيبيهم ويتظهر عليهم الأعراض همه الأطفال, لانه منطقيًا لسا ما صار عنده antibodies و ولا عمره صابو الفايروس

- EBV initially infects epithelial cells

بالبداية ففوت الفايروس وبروح عال epithelial cell of the upper respiratory tract ويعمل epithelial invasion

- The virus enters B lymphocytes by envelope glycoprotein binding to a surface receptor CD21, which is the receptor for the C36 component of complement

بعدين بروح الفايروس ويدخل لل B lymphocytes عن طريق انه ال glycoprotein يتتصل بال CD21 cluster of differentiation اللى هو بالوضع الطبيعي مستقبل لل C36 component

- 18 to 24 hours later, EBV nuclear antigens are detectable within the nucleus of infected cells

دلالة انه الفايروس دخل عالخلايا وبلش يتكاثر

- EBV has been associated with several lymphoproliferative diseases, including African Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, and lymphomas in immunocompromised patients

كلمة lymphoproliferative هي تكاثر غير طبيعي لخلايا الدم البيضاء وتحديدًا ال lymphocytes وهي أمثلة عليها فوق

Lymphoproliferative disorders are a set of disorders characterized by the abnormal proliferation of lymphocytes into a monoclonal lymphocytosis

- The distribution of EBV infections in Africa has suggested an infectious cofactor, such as malaria, which may cause immunosuppression

يعني ليش ال EBV infections مضاعفاته الخطيرة منتشرة كثير بأفريقيا لمرحلة انه ال Burkitt's lymphoma بنحكي عنها (African), وحدة من النظريات اللي بتفسر هاض الاشي هو انه الملاريا بتشتغل ك infectious cofactor بأدي على حدوث immunosuppression وبالتالي الفايروس بتظهر مضاعفاته الخطيرة هناك أكثر من عنا مثلاً

Immunity:

ال immune system ضده يشتغل بشكل ممتاز, والدليل انه الناس بتصير seropositive و ال secondary attack بالعادة بتكون Low و كمان دليل انه المضاعفات الخطيرة اللي حكينا عنها بتصير باللي صار عندهم immunosuppression

- Virus-induced infectious mononucleosis is associated with circulating antibodies against specific viral antigens
- The “atypical” lymphocytosis associated with infectious mononucleosis is caused **by an increase in the number of circulating T cells**, which appear to be activated cells developed **in response to the virus-infected B lymphocytes**

وحدة من الhallmark هي الatypical lymphocytosis يعني زيادة بعدد الlymphocytes ويكونو كمان abnormal
 في أكثر من نظرية بتفسر ليش هيك بصير, زمان كانو يحكو انه السبب انه الفايروس زي ما بنعرف قاعد بفوت عالB- lymphocytes
 وبحطمها فالردة فعل الجسم هو انه يصنع lymphocytes زيادة فيصير عنا lymphocytosis بس لأنه الجسم بصنعهم under
 pressure and fast atypical فيكونو
 بس التفسير المقبول أكثر حاليا انه الT-lymphocytes الها دخل, عن طريق انها بتنشط الB-lymphocytes وبتزيد عددها عن طريق
 اشي بنسميه T cell-dependent activation of B cells, بس المشكلة انه هاي الB-lymphocytes هي الTarget cells تبعت
 الفايروس زي ما بنعرف وبتكاثر فيهم وبصيرو atypical , فهيك جهاز المناعة جاب العيد 😊

- With recovery from illness, the atypical lymphocytosis gradually resolves, and cell-mediated immune functions return to preinfection levels, although memory T cells maintain the capacity to limit proliferation of EBV-infected B cells

Clinical Manifestations:

حكينا عنهم كلهم تقريبا بس نحكي عنهم هسا بشوية تفصيل زيادة

1. Infectious Mononucleosis (kissing disease ☺)

- Most primary EBV infections are asymptomatic
- Clinically apparent infectious mononucleosis is characterized by fever, malaise, pharyngitis, tender lymphadenitis, and splenomegaly

يعني بنقدر نقول بيحي بpharyngitis like symptoms فكثير بتيجي عنا حالات EBV وبالغلط يتم تشخيصها على انها
 pharyngitis

الدكتور الشاطر بميز الفرق وهو انه هون عنا splenomegaly

- These symptoms persist for days to weeks; they slowly resolve

وهي كمان فرق عن الpharyngitis انها بتطول أكثر

- Complications such as laryngeal obstruction, meningitis, encephalitis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, or splenic rupture may occur in 1 to 5% of patients

2. Lymphoproliferative Syndrome

- Patients with primary or secondary immunodeficiency are susceptible to EBV-induced lymphoproliferative disease
- The risk is greatest in patients experiencing primary EBV infection rather than reactivation

- Most characteristic is persistent fever, lymphadenopathy, and hepatosplenopathy

وهون بتكون المدة اطول من الmononucleosis , ممكن توصل 6 شهور وعنا hepatosplenopathy مش بس
pharyngitis وما عنا splenomegaly

3. Burkitt 's lymphoma

- In sub-Saharan Africa, Burkitt's lymphoma is the most common malignancy in young children
- The risk is greatest in equatorial Africa, where there is a high incidence of malaria
- Burkitt's lymphoma is thought to result from an early EBV infection that produces a large pool of infected B lymphocytes

وهذا يعتبر السبب اللي ممكن يخلي EBV infection توصل لمرحلة انها تعمل lymphoma

- Malarial infection may further increase the size of this pool and provide a constant antigenic challenge

وهذا جواب سؤال كيف الملاريا بتساعد بالموضوع

- Serologic screening for increased IgA antibody levels can be used for early diagnostic purposes

4. Nasopharyngeal Carcinoma

- Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is endemic in southern China, where it is responsible for approximately 25% of the mortality from cancer
- The high incidence of NPC among the southern Chinese people suggests that genetic or environmental factors in addition to EBV may also be important in the pathogenesis of the disease

Diagnosis:

زي ما بنحكي دايمًا وكل مرة، الclinical picture والhistory يعطوك فكرة عن المرض، انه ممكن احنا قاعدين بنتعامل مع EBV infection خصيصًا اذا كانت الcase وحدة من المضاعفات اللي حكينا انها ممكن تصير

- Positive EBV-specific serologic findings

واتوقع كلنا صرنا بنعرف شو يعني serology وكيف انه (IgM = acute) (specific EBV IgA = acute)

((صابو بالزمامات وصار عنده مناعة) (IgG = immuned agents reinfection))

- PCR studies is confirmatory

هون بالاخر طبعا اذا حاب أتأكد مية بالمية اذا عندي infection EBV بعمل PCR

- Hematologic examination reveals a markedly raised lymphocyte and monocyte count with more than 10% atypical lymphocytes
- Atypical lymphocytes, although not specific for EBV, are present with the onset of symptoms and disappear with resolution of disease

حكينا ال atypical lymphocytosis هي وحدة من ال hallmarks تبعت المرض مع انها موجودة بأمراض أخرى بس هون بتعطينا فكرة مع باقي الأعراض وبنعرف انها موجودة بس نعمل CBC

- Alterations in liver function tests may also occur, and hepatosplenomegally is a frequent finding

Treatment and Prevention:

- Treatment of infectious mononucleosis is largely **supportive**. More than **95% of patients recover uneventfully**
- In a small percentage of patients, splenic rupture may occur; restriction of contact sports or heavy lifting during the acute illness is recommended
- Systemic acyclovir makes little or **no impact** on the clinical illness
- Laryngeal obstruction should be treated with **corticosteroids**

يعني هل بنعطي acyclovir؟ لا قلنا مش فعال

بس بنعطي corticosteroids ممكن خصيصا بحالات ال Laryngeal obstruction اللي ممكن يصير

- Immunization with virus specific antigen have shown to be effective against Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma in animal model and the vaccine is under development

لسا ما عنا vaccine بس في واحد under development