

616.155.33-022.1-07-08:355.721

NAŠE SOUČASNÉ ZKUŠENOSTI S DIAGNOSTIKOU, PRŮBĚHEM A TERAPIÍ INFEKČNÍ MONONUKLEÓZY

Pplk. MUDr. Vít NÁDVORNÍK, plk. MUDr. Ludvík KOSTRHUN
Infekční oddělení ÚVN, Praha
(náčelník: plk. MUDr. L. Kostrhun)

Onemocnění infekční mononukleózou bylo poprvé popsáno v roce 1885 moskevským lékařem Filatovem a v roce 1889 wiesbadenským lékařem Pfeifferem jako žlázová horečka. Ve dvacátých letech jsou zjišťovány změny v krevním obrazu a Sprunt s Evansem ji označují ja-

ko monocytární angínu. V roce 1932 se začíná využívat při diagnostice zjištění Paula a Bunnella, že sérum rekonvalescentů aglutinuje ovčí krvinky — dnes známý průkaz heterofilních protilátek reakcí Paul-Bunnellovou. Vlastní etiologie onemocnění je spolehlivě poznána

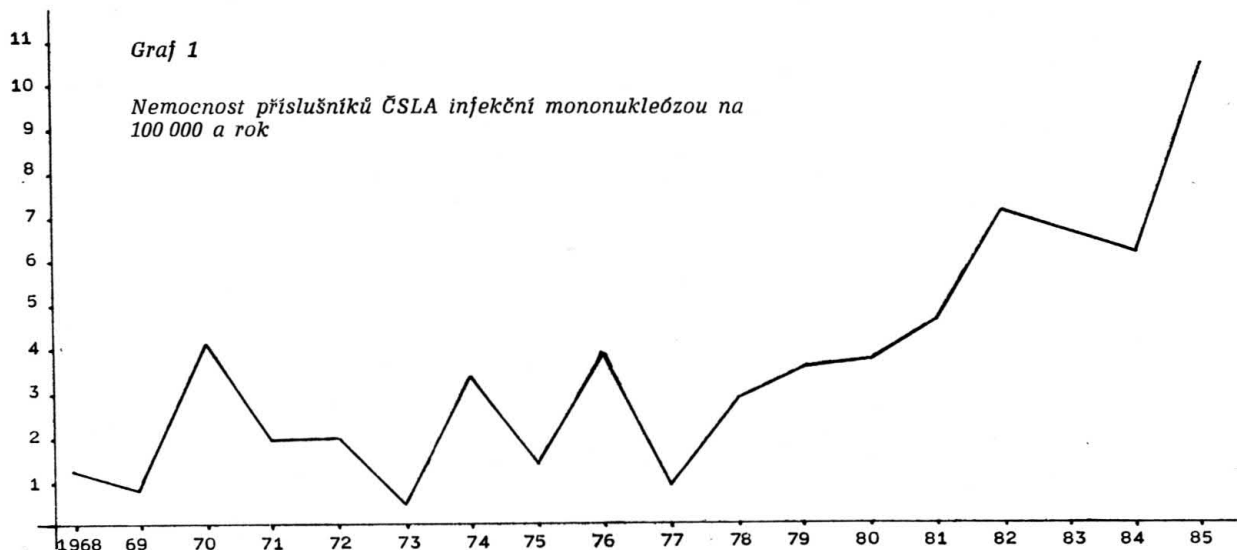
až v roce 1968, kdy manželé Henleovi v USA prokazují přímý vztah viru Epstein a Barrové (dále jen EB viru) k tomuto syndromu. Dle současných literárních údajů je 70–80 % tohoto onemocnění způsobeno tímto virem, patřícím do čeledi Herpesviridae, zbylých 20–30 % je cytomegalovirové (CMV), event. jiné etiologie.

V podmínkách Ústřední vojenské nemocnice v Praze máme možnost etiologické diagnostiky onemocnění od roku 1979, kdy bylo na virologickém oddělení VÚHEM zavedeno plk. MUDr. R. Bendou, CSc. vyšetřování protilátek k antigenu virové kapsidy EB viru (běžně značeného VCA-EBV) technikou nepřímé imuno-fluorescence.

V sestavě, kterou předkládáme, jsou nemocní infekčního oddělení ÚVN z let 1981–1985. Sestava zahrnuje 132 nemocných, převážně narozených v letech 1960–1965 (celkem 72 %), přičemž nejstaršímu nemocnému bylo 33 a nejmladšímu 15 let, hlavně vojáků základní vojenské služby. Tato charakteristika sestavy plyne nejen z běžného profilu nemocných na oddě-

Naše vstupní nálezy jsou shrnuty v tabulce 1. Je zde zřejmé, že nejčastěji vidíme povlakovou angínu (70 %) s krčným uzlinovým syndromem (92 %), kdežto axilární uzlinový syndrom jsme zaznamenali jen ve 12 % a inkuinální v 11 %. Hepatomegalii zaznamenáváme ve 32 %, ale splenomegalii, často popisovanou v literatuře, pouze v 11 %. Při provedení scintigrafie sleziny je však splenomegalie se zvýšenou aktivitou retikuloendotelálního systému sleziny téměř pravidlem. Velmi často však tento nálezy uniká fyzikálnímu vyšetření, neboť slezina přes své zvětšení nepřesahuje oblouk žeberní, je tedy nehmátná.

Ve shodě s literaturou i v naší sestavě zaznamenáváme jako nejčastější komplikaci postižení jaterního parenchymu, které patří téměř ke klasickému obrazu nemoci. Je detekované vzestupem hodnot transferázy ALT a změnou TZR. Z dalších komplikací jsme viděli nejčastěji postižení myokardu (podle změn na ekg) a exantémy, ojediněle pak nefritidy (proteinurie) a sekundární pyogenní komplikace. Někdy též bývá obraz v dutině ústní suspektní



lení, ale jak známo, toto onemocnění postihuje nejvíce mladé jedince, jeho výskyt ve vyšších věkových kategoriích je spíše výjimečný. Jedná se tedy o onemocnění aktuální pro kolektivy ČSLA a jeho stoupající nemocnost je znázorněna na grafu 1. Vzhledem k tomu, že mezi nejčastější komplikace patří postižení jaterního parenchymu, jedná se o závažné onemocnění pro příslušníky ČSLA i z posudkového hlediska.

Onemocnění se vyskytuje v různých formách, od prosté faryngitidy až po klasický obraz anginosně uzlinové formy i přechodu do formy chronické, hlavně v případech špatného režimu a terapie i jako onemocnění s řadou závažných komplikací.

Do klasického obrazu patří subfebrilie až protražovaný febrilní stav, povlaková angína nereagující na běžnou terapii PNC, uzlinový syndrom — převážně krční — a typické změny v bílém krevním obraze.

z rozvíjejícího se peritonsilárního abscesu a nemocný je odeslán na naše oddělení po provedení incize na ORL oddělení bez průkazu pyogenního ložiska. Tyto další uvedené komplikace se vyskytovaly u našich nemocných v 10,6 procenta. Nezaznamenali jsme žádnou komplikaci neurologickou a krvácivé projevy. Za komplikaci onemocnění jsme nepovažovali vznik toxoalergického exantému, který jsme viděli u nemocných léčených před příchodem na naše pracoviště nevhodným antibiotikem, a který tedy vznikl iatrogeně.

Při hodnocení laboratorních nálezů zjišťujeme normální až středně zvýšenou hodnotu FW, zpravidla do 30/h, výjimečně lehkou anémií. Ostatní nálezy jsou shrnuty v tabulce 2, kde je zřejmé, že typické změny v diferenciálním krevním obraze, tj. zmnožení mononukleárních (lymfocytů a monocytů), zaznamenáváme v téměř 90 % (u lymfocytů) a nález morfologických změn, tj. objevení se monocytoidních lym-

Tab. 1

Klinické nálezy při prvotním vyšetření

Rok	Počet hospitalizovaných	Povlaková angína	Uzlinový syndrom			Hepatomegalie	Splenomegalie
			cervikální	axilární	inguinální		
1981	19	16	19	2	2	9	3
1982	15	11	15	1	0	4	4
1983	31	27	30	7	3	7	2
1984	32	17	27	2	1	8	2
1985	35	22	31	4	8	14	7
Celkem	132	93	122	16	14	42	18
%	100	70,45	92,42	12,12	10,61	31,82	13,64

Tab. 2

Pozitivita laboratorních nálezů v průběhu nemoci

Rok	Počet hospitalizovaných	Leukocytóza	Lymfocytóza	Monocytóza	Monocytoidní lymfocyty	Žlučová barviva v moči	Hyperbilirubinémie	TZR	ALT
1981	19	12	15	4	17	3	2	12	17
1982	15	7	15	3	13	2	1	11	14
1983	31	16	26	10	24	7	4	22	27
1984	32	9	29	6	22	7	5	24	24
1985	35	14	31	5	25	11	4	21	28
Celkem	132	58	116	28	101	30	16	90	110
%	100	43,99	87,88	21,21	76,52	22,73	12,12	68,18	83,33

focytů, v 77 %. Jak již uvedeno, postižení jaterního parenchymu se projevuje změnami ALT a TZR, hyperbilirubinémie bývá vzácněji a zcela mírná, rovněž tak nález žlučových barviv v moči. Při ELFO krevních bílkovin nejsou změny časté, ojediněle dochází ke zvýšení gama frakce.

Jako etiologické agens byl prokázán u našich nemocných u 73,3 % průkazem protilátek třídy IgM anti VCA EB virus (viz tabulka 3). Za pozitivní nález protilátek je považován při použití nepřímé imunofluorescence titr větší nebo roven 1:10. CMV etiologie byla zjištěna pravděpodobně pouze v 1 případě, ale diagnos-

tické možnosti u této infekce nejsou ještě vzhledem k nemožnosti průkazu specifických protilátek IgM v ÚVN na potřebné úrovni. Souběžné prokázání protilátek IgM anti VCA EBV a heterofilních protilátek Paul-Bunnellovou reakcí jsme zaznamenali oproti literárním údajům, kde je udávána až 100% korelace, pouze ve 41 % z prováděných současných vyšetření. Z naší sestavy se zdá, že heterofilní protilátky vznikají později, neboť skoro ve 33 % jsme prokázali IgM protilátky při negativním nález protilátek heterofilních při odběrech na začátku hospitalizace. Negativní nález IgM protilátek při pozitivitě protilátek heterofilních byl

Tab. 3

Sérologická vyšetření

Rok	Počet hospitalizovaných	Protilátky anti VCA (EBV)			Paul-Bunnell r.		Vyšetření IgM anti VCA (EBV) a Paul-Bunnell r. současně				
		počet vyš.	IgM $\geq 1:10$	IgG $\geq 1:40$	počet vyš.	$\geq 1:48$	počet vyš.	pozit. obou vyš.	neg. P. B. při poz. IgM	poz. P. B. při neg. IgM	negat. obou vyš.
1981	19	13	10	12	17	13	12	8	1	2	1
1982	15	11	9	11	14	9	10	6	2	2	0
1983	31	30	24	25	31	16	29	12	12	2	3
1984	32	31	25	30	28	14	28	10	11	4	3
1985	35	35	20	23	28	10	28	8	9	2	9
Celkem	132	120	88	101	118	62	107	44	35	12	16
% z vyš.	—	—	73,33	84,17	—	52,54	—	41,12	32,71	11,21	14,95

zjištěn pouze v 11 %. Při sledování dynamiky tvorby obojích protilátek na jiných pracovištích bývá udáván i opačný poměr, tj. dřívější nález a kratší přetrvávání protilátek heterofilních. Spolehlivě hodnotit dynamiku jejich tvorby z naší sestavy nelze, protože při stanovení etiologické diagnózy, tedy průkazu IgM anti VCA EBV, jsme sledování další tvorby heterofilních protilátek nepovažovali za indikované.

V otázce terapie je nutné si uvědomit, že podávání ATB představuje prakticky pouze prevenci před sekundární infekcí. Dále je třeba podtrhnout problematiku Ampicilinu, jehož podávání je při této chorobě kontraindikováno. Ampicilin, který je často v terénu, ale i nemocnicích, u řady protrahovaných faryngitid nebo angín necíleně podáván jako první ATB nebo je, opět necíleně, dovolena změna na toto ATB při neúspěchu PNC terapie, tvoří s protilátkami u infekční mononukleózy imunotoxické komplexy podmiňující vznik toxoalergického exantému. V této sestavě nemocných jsme převážně podávali s dobrým efektem Tetracyklin. Tímto ATB jsme zahajovali terapii u případů nereagujících na PNC v terénu a nebo v případech dle klinického obrazu velmi suspektních z infekční mononukleózy. Vhodnějším preparátem vzhledem k velmi nízké toxicitě by pro toto onemocnění byl Rovamycin, který však je v našich podmínkách méně dostupný. V případech nemocných, u kterých zatím nebyla ATB terapie zahájena, jsme podávali často PNC, zvláště tehdy, když suspekce na infekční mononukleózu nebyla podle klinického obrazu přesvědčivá.

S aplikací steroidů jsme oproti literárním údajům postupovali zdrženlivěji. Podávali jsme je u nemocných s dlouhodobě trvajícím febrilním stavem, rozsáhlým edémem dutiny ústní, výraznou lymfadenopatií a progredující hepatální lézí. Tuto terapii dle těchto kritérií vyžadovalo 29 nemocných, tj. 22 %. Efekt podání byl zřejmý během několika dní. Zásady aplikace steroidů jsme volili běžně tak, jak se provádí v případě infekčních chorob, tzn. krátkodobá terapie, trvající kolem 10 dnů s rychlým poklesem počáteční dávky. V případě suspekce na CMV etiologii, tj. u těžkých febrilních stavů, kde není výrazný uzlinový syndrom ani povlaková angína, ale výraznější známky hepatální léze, zahajujeme steroidní terapii ihned po přijetí.

Další léčení je podpůrné, důležitý je klidový režim s dietou, podporovaný bohatou vitamínoterapií s hepatoprotektivy. Ojedinelé sekundární pyogenní komplikace, které se projevíly vzestupem teploty a hodnot FW, jsme zvládli změnou ATB na Rovamycin.

S následnými stavy po onemocnění se na našem pracovišti setkáváme zřídka. Toto je dáno složením našich nemocných — převážně vojáci základní služby jsou po ústupu obtíží a úpravě klinického a částečné úpravě laboratorního nálezu odesíláni do VRÚ Slapy n/Vlt. a po doléčení následuje změna zdravotní klasifikace na „dočasně neschopen vojenské služby“ a předání do péče OÚNZ. Jako nejčastější následný stav vidáme únavový syndrom se subfebriliemi. Bývá častější u pozdně diagnostikovaných případů s neadekvátní terapií a režimem v průběhu onemocnění. Často též některé

nemocní přicházejí teprve s těmito obtížemi, dodatečně prokazujeme primoinfekci EBV a při zjišťování anamnestických údajů bývá udávána i proběhlá atypická angína. Chronické poškození jater jsme nezaznamenali. V případech provedení imunologického vyšetření vidáme změny hlavně v buněčné složce imunity, a to jak kvantitativní, tak kvalitativní. Zde ale nemůžeme jednoznačně určit, zda onemocnění vzniklo u osoby s poruchou imunity, a nebo, zda zjištěná porucha je následkem proběhlého onemocnění, což je pravděpodobnější vzhledem k prokázanému lymfotropismu a imunosupresivnímu působení EB viru.

Díky možnosti průkazu specifických protilátek IgM anti VCA EBV diagnostikujeme častěji v posledním období — po sérologickém vyloučení virové hepatitidy A a B — zánětlivé jaterní afekce způsobené tímto sekundárně hepatotropním virem bez klinického obrazu infekční mononukleózy. Z tohoto důvodu je třeba u prokázané aktivní infekce EB virem (ať primoinfekce či aktivace chronické infekce) i bez obrazu infekční mononukleózy pokračovat ve sledování nemocných. Znamky hepatálního poškození zaznamenáváme mnohdy s časovým odstupem po sérologickém důkazu nákazy. Proto i v případech prosté primoinfekce bez obrazu infekční mononukleózy volíme často doléčení ve VRÚ Slapy n/Vlt. s následnou ambulantní kontrolou, kdy teprve stanovujeme další postup.

Infekce EB virem probíhá v různých klinických formách, nejčastěji jako neprokázaná, pod obrazem faryngitidy, chřipkového onemocnění, uzlinového syndromu apod. V našich geografických podmínkách ji nejčastěji prokazujeme jako infekční mononukleózu, ale ani

uvedené hepatální léze nelze opomenout. Onkogenní působení EB viru se v našich geografických podmínkách nevyskytuje s takovou frekvencí jako v jihovýchodní Asii nebo Africe. Ale i v této sestavě je 1 případ, kdy infekce EBV těsně předcházela rozvoji závažného hematologického onemocnění. Z uvedeného je nutno podtrhnout, že všechny prokázané infekce EB virem vyžadují komplexní vyšetření a obezřetnost při stanovování prognózy a posudkového závěru k výkonu vojenské služby.

Souhrn

Provedeno srovnání klinického a laboratorního nálezu 132 nemocných léčených na infekčním oddělení ÚVN v Praze pro infekční mononukleózu během pěti let.

Popsán klinický a laboratorní obraz onemocnění, uvedeny nejčastější komplikace, posudkové závěry.

V 73 % případů byla prokázána při etiologické diagnostice infekce virem Epsteinovým-Barrové pomocí důkazu IgM protilátek proti kapsulárnímu antigenu viru.

Literatura

1. HAVLÍK, J. aj.: Příručka infekčních a parazitárních nemocí. Praha, Avicenum 1985. s. 362—370.
2. KOUBA, K.: Infekční mononukleosa. Praha, SZdN 1961. 208 s.
3. LENNETTE, E. H. - SCHMIDT, N. J. aj.: Laboratorní vyšetřovací metody virových a rickettsiálních nákaz. Praha, Avicenum 1974. s. 461—463.
4. SPRÖSSING, M. - ANGER, G.: Mikrobiologické vademekum. Praha, Avicenum 1979. s. 278—282.

Klíčová slova: Infekční mononukleóza; Diagnostika; Průběh; Terapie.