

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXII

PROSINEC 1993

ČÍSLO 5

016.155.33:355.212.2

INFEKČNÍ MONONUKLEÓZA A VOJENSKÁ SLUŽBA - OTÁZKA STÁLE AKTUÁLNÍ

Pplk. MUDr. Vít NÁDVORNÍK, plk. doc. MUDr. Ludvík KOSTRHUN, CSc.
Infekční oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(náčelník: plk. doc. MUDr. Ludvík Kostrhun, CSc.)

Infekční mononukleóza je infekční onemocnění charakterizované horečkou, povlakovou angínou nebo faryngitidou se zvětšením lymfatických uzlin, nálezem tzv. monocytoidních lymfocytů a heterofilních protilátek v krvi. Nemoc byla dlouho považována za relativně benigní onemocnění převážně dospívajících, vzácně s těžkým a komplikovaným průběhem. Diagnostika a léčba byly dlouho ovlivňovány neznalostí etiologického původce, který byl identifikován v 60.-70. letech jako jeden ze skupiny herpetických virů a nazván dle svých objevitelů virem Epsteina a Barrové (EBV). Vlastní virus má kompletní antigenní složení, které je významné pro diagnostiku. Hlavními antigeny jsou: antigen virové kapsidy (VCA), časný antigen (EA) a nukleární antigen (EBNA). EBV se šíří úzkým kontaktem mezi vlhkými slizničními povrchy, méně kapénkovou infekcí nebo infikovanou krví. Nejčastější je přenos slinami, které jsou hlavním vehikulem. Cílovou buňkou jsou epitelie orofaryngu. O něco později dochází k infikování B-lymfocytů. T-lymfocyty svými tlumivými a cytotoxickými mechanismy napadené B-lymfocyty likvidují. Tyto T-lymfocyty jsou hematologem popisovány jako tzv. monocytoidní lymfocyty. Pro onemocnění je typický vznik tzv. heterofilních protilátek, tj. takových, které reagují s antigenem, který nebyl příčinou jejich vzniku.

Zdrojem nákazy jsou nemocní a nosiči viru, přičemž možnost zdrojů infekce je v důsledku celoživotní persistence EBV v organismu neobvykle široká, procento promořenosti EBV stoupá s věkem, důležitým faktorem promořenosti je i stupeň sociálně-ekonomické úrovně

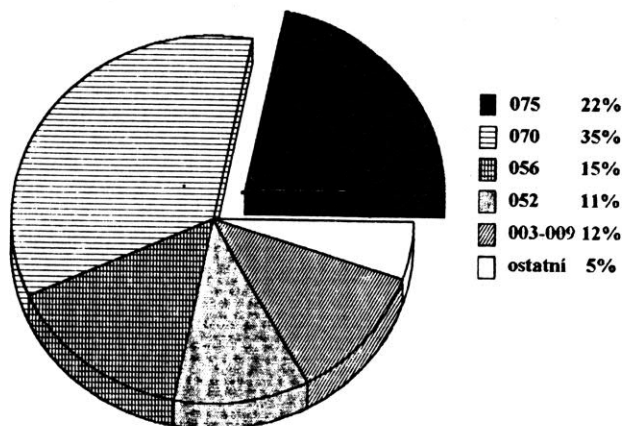
(promořenost vyšší při nižším standardu osobní a kolektivní hygieny).

V roce 1987 jsme předložili vojenské zdravotnické veřejnosti přehled našich zkušeností s problematikou tohoto onemocnění. Během následujících let jsme původní soubor rozšířili, obohatili o nová vyšetření, převážně imunologická, a znovu vyhodnotili. Vedla nás k tomu snaha upozornit na stálou aktuálnost infekční mononukleózy v kolektivech mladých jedinců a přispět ke sjednocení klasifikačních závěrů při posuzování schopnosti k výkonu vojenské služby. Se stručnou historií a patogenézou onemocnění se lze seznámit v řadě odborných publikací (1, 2, 3), a proto je neuvádíme. Z hlediska původce onemocnění se většina autorů shoduje, že více než 70 % onemocnění je způsobeno EBV a zbylých 20-30 % je etiologie CMV, eventuálně jiné.

Soubor a metodika

V průběhu let 1981-1991 bylo na infekčním oddělení ÚVN Praha hospitalizováno celkem 332 potvrzených případů onemocnění infekční mononukleózou. Převážně se jednalo o vojáky základní vojenské služby. Počet hospitalizovaných pro tuto diagnózu se v jednotlivých letech výrazně nezměnil a kolísá mezi 30-40 případy za rok. V procentovém zastoupení našich nemocných podle jednotlivých diagnóz představuje tato dg. druhé nejčastější onemocnění. Toto je ovšem ovlivněno faktem, že vojáci základní vojenské služby jsou po proběhlé akutní fázi většinou odesíláni na doléčení do VRÚ Slapy nad Vltavou

a poté znovu hospitalizování a přezkoumávání. Statisticky jsou tedy většinou vykazováni v procentech dvakrát (graf 1).



Graf 1 Přehled nejčastějších onemocnění u hospitalizovaných v letech 1981-1991 (003-009 = střevní infekce, 052 = varicella, 056 = rubeola, 070 = virová hepatitida, 075 = infekční mononukleóza)

Pro diagnostiku onemocnění považujeme za rozhodující následující kritéria:

1. klinický obraz - zpravidla těžká povlaková angína nereagující na běžnou, tj. penicilinovou terapii, uzlinový syndrom, často generalizovaný, prakticky vždy přítomný v cervikální oblasti, vše provázeno většinou febrilním stavem.

2. laboratorní nálezy hematologické a biochemické - typický nálezy v bílé složce krevního obrazu, který dal onemocnění jméno, tj. zmnožení mononukleárních - lymfocytů a monocytů, jejichž celkové množství představuje často až 70 a více procent leukocytů, morfologické změny lymfocytů popisované hematologem jako tzv. monocytoidní lymfocyty. Dále nacházíme zvýšené hodnoty ALT, které jsou projevem poškození jaterního parenchymu.

3. sérologické nálezy - průkaz specifických protilátek proti antigenům EBV, event. CMV, případně průkaz heterofilních protilátek.

Výsledky

Naše sestava 332 nemocných se v klinickém obraze nevymyká běžně popisovaným nálezům. Při fyzikálním vyšetření byla angína zachycena u 75 %, cervikální uzlinový syndrom u 94,88 %, axilární u 29,89 % a inguinální u 20,18 %. Hepatomegalii jsme zaznamenali při fyzikálním vyšetření v 38,24 %, splenomegalii v 15,66 %. Pro diagnostiku onemocnění z uváděných, velmi typických příznaků, tj. Bassův příznak (otok víček) a Holzelův příznak (petechie na patře), jsme často využít nemohli (3,01, resp. 2,41 %).

Zjištěné laboratorní výsledky byly následovné: mírné zvýšení FW, zpravidla nepřesahující 20/h, v 50,91 %.

Zřídka zachycené změny v červeném krevním obraze - v našem souboru mírný pokles Hb ve 12,12 %. Leukocytóza (44,88 %) jen výjimečně přesáhla $20 \times 10^9/l$. Lymfocytózu jsme zaznamenali v 87,65 %, monocytózu v 28,61 % a monocytoidní lymfocyty v 71,52 %. Změny v hladinách bilirubinu nejsou i přes častou hepatální lézi

časté. Přímý bilirubin byl lehce zvýšen v 3,06 %, celkový v 18,65 % bez nálezu ikteru na kůži nebo sklérách. Zvýšení hodnot ALT, které ale jen výjimečně přesáhlo $5 \mu\text{kat/l}$, většinou kolem $2 \mu\text{kat/l}$, mělo 86,45 % nemocných. Změny ve spektru krevních bílkovin při elektroforéze nebývají výrazné. Zvýšení alfa 1 frakce globulinu bylo v 18,01 % a gama frakce ve 47,20 %, vždy prakticky lehce nad normu. Patologický močový nálezy při hepatální lézi nebývá častý. Ehrlich - pozitivní látky byly detekovány v 16,92 %, bilirubin jsme v moči nezaznamenali. Proteiurii a hematurii jsme viděli celkem do 5 % případů.

V sérologických nálezech byla v našem souboru etiologie EBV prokázána pomocí detekce IgM protilátek proti antigenu virové kapsidy (tj. titr roven nebo větší 1:10) v 75,46 % onemocnění. Protilátky třídy IgG proti uvedenému antigenu byly zachyceny v 89,38 % případů (min. titr 1:160). CMV etiologie byla prokázána průkazem komplementfixačních protilátek (KFR) u 13,08 % osob. Heterofilní protilátky při použití reakce Paul-Bunnellovy byly pozitivní v 61,92 %, při použití reakce Ericsonovy ve 47,74 %.

Při sledování imunologických parametrů jsme se zaměřili na stanovení C3 a C4 složky komplementu, tzv. proteinů akutní fáze (alfa 1 antitrypsin, alfa 2 makroglobulin, transferin, CRP), dále antinukleárních protilátek proti hepatocytu, jednotlivých tříd imunoglobulinů (IgM, IgA, IgG) v séru a vyšetření celulární složky imunity za použití E-rosetového testu a testu lymfoblastické transformace. Výsledky znázorňují tabulky 1, 2.

Tabulka 1

Výsledky imunologických nálezů - humorní složka

	Počet vyšetření	Vzestup hladiny		Pokles hladiny	
		počet	% vyšetření	počet	% vyšetření
C3 komplement	37	6	6,22	3	8,11
C4 komplement	37	18	8,55	0	0
IgM	31	24	7,42	0	0
IgG	31	13	1,94	0	0
IgA	31	15	8,39	1	3,23
alfa 1 antitrypsin	50	1	2,00	4	8,00
alfa 2 makroglobulin	49	7	14,29	7	14,29
transferin	50	12	24,00	2	4,00
CRP	38	18	47,37	-	-
antinukleární protilátky proti hepatocytu	48	13	27,08	-	-

Tabulka 2

Výsledky imunologických nálezů - celulární složka

	E-rosety	Lymfoblastická transformace		
		PHA	CON.A	PWM
Počet vyšetření	53	52	52	52
Snížené hodnoty	48	34	32	22
%	90,5	65,38	61,54	42,30

Z uvedených stanovení je nápadnější vzestup C4 složky

komplementu. Jasný je vzestup hladin imunoglobulinů všech sledovaných tříd. V celulární složce imunity nacházíme již během hospitalizace poměrně výrazné defekty, které velmi často přetrvávají v rekonvalescentním období. Pokles počtu T-lymfocytů, detekovaný E-rozetovým testem, byl zachycen v 90,57 %. Rovněž funkční schopnost lymfocytů byla nápadně snížena. Po stimulaci PHA v 65,38 %, CON.A v 61,54 % a PWM v 39,29 %.

Komplikací onemocnění jsme zaznamenali relativně málo. Nejčastější by byla hepatální léze, kterou však dnes řadíme mezi základní příznaky nemoci. Nejčastěji jsme tedy zaznamenali dermatologické komplikace - exantémy v 7,53 %, proteinurii ve 3,63 %, změny EKG ve 3,61 %, hematurii v 1,21 %, peritonizilární absces v 1,20 % (zpravidla před hospitalizací), sinusitis v 0,60 %, otitis externa a petechie na kůži v 0,30 %.

Terapie

Při vyslovení suspekce na onemocnění infekční mononukleózou jsme vzhledem ke klinickému obrazu angíny nuceni zahájit antibiotickou terapii. Podáváme penicilin, při přecitlivělosti makrolidová antibiotika. Tato terapie pochopitelně nemá vliv na etiologické agens v případě potvrzené infekční mononukleózy. Neopomenutelné místo v terapii stále zaujímají steroidy, v našem případě většinou Prednison, který nám pomáhá zvládnout výrazný krční nález obturující vchod do nosohltanu i často protažený febrilní stav. Příznivý vliv má i na úpravu jaterní leze. V našem souboru bylo steroidů jako krátkodobé terapie použito v 41,57 % případů. Do terapeutických opatření patří samozřejmě klidový režim, jaterní dieta, hepatoprotektiva při jaterní lézi, antipyretika a vitaminy.

Diskuse

V předložené práci na základě vyhodnocení 332 případů demonstrujeme klinický obraz onemocnění, laboratorní nálezy, komplikace a terapeutický postup tak, jak jsme je zachytili v uplynulých 11 letech.

Jako první a pro hodnocení posudkové služby velmi důležitý závěr chceme zdůraznit zásady pro vyslovení diagnózy infekční mononukleózy dříve uvedené a připomenout, že ne každý pozitivní nález protilátek proti EBV je roven této diagnóze. Popisovaná nemoc je jen jedním z možných projevů infekce, takto se převážně manifestuje primoinfekce ve věkovém období nad 15 let. Infekční mononukleóza je sice ve více než 70 % způsobena tímto herpetickým virem, ale pro diagnózu je nutné hodnotit komplexně klinický obraz, nálezy v krevním obraze - zmnožení mononukleárních a morfologické změny lymfocytů (nestačí tedy pouze mírná monocytóza, jak se řada lékařů stále domnívá) a v neposlední řadě sérologické nálezy. Zde je výhodné používat specifické diagnostiky - detekce protilátek proti EBV. V našich podmínkách využíváme stanovování protilátek proti antigenu virové kapsidy (VCA) třídy IgM a IgG metodou zavedenou virologickým oddělením ÚVZÚ Praha, tj. nepřímou imunofluorescencí. Vhodné by bylo stanovování protilátek i proti dalším antigenům EBV, tj. časnému antigenu

(EA), jehož difuzní složka (EA-D) bývá rovněž zmnožena u infekční mononukleózy (a také u nasofaryngeálního karcinomu) na rozdíl od restriktivní složky (EA-R), která bývá zmnožena u Burkittova lymfomu. Dále je třeba připomenout význam stanovení protilátek proti nukleárnímu antigenu (EBNA 1-5), který by nám v řadě případů pomohl odlišit primoinfekci od aktivace onemocnění. Protilátky anti-EBNA se objevují několik měsíců po primoinfekci a zpravidla přetrvávají celý život. Jejich detekce by měla být u infekční mononukleózy negativní. Při diagnostice CMV etiologie by bylo výhodnější stanovení protilátek IgM a IgG třídy, např. metodou Elisa, která je nám však dosud nedostupná. Proto při detekci KFR protilátek využíváme hodnocení výše titru (za susp. pro CMV etiologii považujeme titr 1:32). Správnější by bylo hodnotit dynamiku protilátek při vyšetření párového vzorku séra.

Při nedostupnosti specifické diagnostiky stanovujeme heterofilní protilátky. Jejich detekce by měla odpovídat onemocnění EBV etiologie. Tyto protilátky však mohou být zachyceny i u jiných onemocnění (3), a naopak i při EBV etiologii mohou být negativní (4).

V hodnocení klinického obrazu se kloníme k názoru, že hepatální léze je vhodné řadit mezi základní symptomy nemoci a ne mezi komplikace. Dále stojí za upozornění, že splenomegalie zjistitelná fyzikálním vyšetřením nebývá tak častá, jak se běžně uvádí. V našem souboru v 15,66 %, i když při scintigrafii, kterou jsme prováděli prakticky s cílem ověření palpačního nálezu na břiše, byla splenomegalie popsána v 54,05 %, většinou však slezina nepřesahovala oblouk žeberní a byla tedy palpaci nepřístupná.

Náš soubor zaznamenal relativně málo komplikací. Nápadné to je zejména u malého počtu krvácivých projevů (pouze jeden případ), relativně malého počtu změn na EKG a absenci jakýchkoli neurologických komplikací. Ve srovnání s literaturou (1, 2, 3) je tento výsledek nápadný, ale vysvětlení pro něj nemáme.

V otázce terapie nedošlo ve sledovaném období k názorovým změnám. Stále platí všeobecná opatření, jako klid na lůžku, dietní režim. Antibiotika jsou zpočátku při nejasné diagnóze nutná, dále jsou indikována při známkách sekundární infekce. Zpočátku nasazujeme penicilinové preparáty, při přecitlivělosti nebo počínajících bakteriálních komplikacích měníme na makrolidová nebo linkosamidová antibiotika. Opětovně je třeba zdůraznit kontraindikaci ampicilinových preparátů u tohoto onemocnění. Při jejich podání dochází ke vzniku imunokomplexů a následným těžkým toxoalergickým exantémům. Proto lze jenom s podivem přihlížet na stálou oblibu ampicilinových preparátů u akutních tonzilitid, když dosud nejčastějším patogenem je zde *Streptococcus beta hemolyticus*, který si citlivost na penicilin stále zachovává a ampicilinové preparáty jej nepředčít, a je zde riziko exantému při infekční mononukleóze.

Hodnocením imunologických nálezu, tj. hlavně defekty v celulární složce imunity, lze často vysvětlit stavy, které vidáme jako následky nejčastěji po přechazené nebo nedostatečně léčené nemoci. Tyto stavy jsou v současnosti velmi výrazným medicínským problémem, stejně jako chronické EBV infekce. Tato problematika však není předmětem předkládaného sdělení. Změny v proteinech

akutní fáze a komplementu si nedovolujeme na námi získaných výsledcích hodnotit a odkazujeme na literaturu (3).

Posudkové závěry vyžadují přesnou diagnostiku. Jak jsme uvedli, ne každá detekce protilátek proti EBV je rovna diagnóze infekční mononukleózy, a nevede tedy automaticky k neschopnosti k výkonu vojenské služby. Při stanovení diagnózy volíme rozdílný přístup. Při splnění všech diagnostických kritérií, tj. klinického nálezu, hematologických i sérologických nálezů stanovujeme diagnózu infekční mononukleózy. Chybí-li některé, např. pozitivní sérologie, při zcela jasném klinickém a laboratorním obraze, uzavíráme onemocnění jako syndrom infekční mononukleózy. V případě sérologického průkazu EBV etiologie, ale absenci klinického a laboratorního obrazu infekční mononukleózy stanovujeme diagnózu podle symptomů, např. dlouhodobé subfebrilie, v. s. jako následek sérologicky prokázané infekce EBV apod. Při nálezů pozitivní sérologie EBV u zdravého jedince není důvodu k přezkumnému řízení.

V rekonvalescentním období po infekční mononukleóze je nutný fyzický klid, pro hepatální lézi volná jaterní dieta, pro prakticky stabilně přítomný imunodeficit prevence všech běžných nákaz. Opatření by měla být dodržována alespoň 3 měsíce, a z tohoto hlediska je tedy ukončení základní vojenské služby logické. Podle našich, ale i literárních údajů, bychom se klonili k odkladu základní vojenské služby na 12 měsíců. Doba 24 měsíců se nám jeví zbytečně dlouhá (viz Všeob P 41 práv D 075 b, sl. I).

Závěrem připomínáme povinnost hlášení tohoto

onemocnění orgánům hygienicko-epidemiologické služby.

Souhrn

V předkládané práci jsou shrnuty zkušenosti získané a zobrazené na základě zpracování souboru 332 nemocných infekční mononukleózou - hospitalizovaných během let 1981-1991 na infekčním oddělení ÚVN. Důraz je položen na diagnostiku onemocnění s využitím běžné laboratorní diagnostiky a obohacením o nálezy imunologické. V závěru jsou shrnuty základní přístupy ke klasifikačnímu posouzení pro schopnost k vojenské službě.

Literatura

1. HAVLÍK, J. et al.: Příručka infekčních a parazitárních chorob. Praha, Avicenum 1985. 370 s.
2. HAVLÍK, J. et al.: Infektologie. Praha, Avicenum 1990. 277 s.
3. KOUBA, K. - VONKA, V. - ŠVEJDA, J. - RICHTER, J.: Infekční mononukleosa. Praha, Avicenum 1988. 241 s.
4. NÁDVORNÍK, V. - KOSTRHUN, L.: Naše současné zkušenosti s diagnostikou, průběhem a terapií infekční mononukleózy. Voj. zdrav. Listy, 56, 1987, č. 4, s. 140-142.

Klíčová slova: Infekční mononukleóza; EBV; CMV.

Do redakce došlo 13. 4. 1993