

Dr. Székely Éva

Mononucleosis infectiosa

Összefoglalás

A mononucleosis infectiosa leggyakrabban serdülőkorban előforduló akut megbetegedés, melynek jellemző tünetei a láz, a pharyngitis és a nyirokcsomó-megnagyobbodás. Hematológiailag az abszolút lymphocytosis, szerológiailag a heterofil antitestek megjelenése kíséri a tüneteket. Az Epstein-Barr vírus (EBV) a kórokozó több mint 80%-ban. A vírus csaknem minden szervet, szöveteit érint, ezért az atípusos formák megjelenése nehezítheti a diagnózist. Ritkábban egyéb infektív ágensek, mint a CMV, a HIV-1, a *Toxoplasma gondii* is okozhatnak mononucleosis szindrómát, ezeket el kell különíteni. Az EBV infekció okozta klinikai kép életkor függőségének, a szerológiai profil alakulásának ismerete a diagnózis felállítását könnyen lehetővé teszi. A mononucleosis infectiosának nincs specifikus terápiája, tüneti kezelést kell folytatni, és bár szövődmények előfordulhatnak, a betegség igen ritka kivételektől eltekintve spontán módon gyógyul.

A mononucleosis infectiosa (MI) leggyakrabban serdülőkorban előforduló akut megbetegedés, melynek klasszikus hármastünetegyüttese a láz, a pharyngitis és a lymphadenomegalia. Nagy epidemiológiai vizsgálatok alapján a jellemző klinikai tüneteket, hematológiai eltéréseket az esetek több mint 80%-ában az Epstein-Barr vírus okozza. Az EBV infekcióra jellemző a heterofil antitest képzése. Hasonló, vagy a klinikai kép alapján el nem különíthető tüneteket egyéb infekciók vagy nem fertőző betegségek is okozhatnak. Ezeket a heterofil antitest negativitást mutató kórképeket mononucleosis szindróma névvel elkülönítik.

A betegséget a 19. század végén, csaknem egyidőben, *Filatov és Pfeiffer* írták le először, (a mai napig sokan nevezik „Pfeiffer-féle mirigyláz”-nak), de a megfelelő diagnosztikus eszközök hiányában, mint klinikai entitás feledésbe merült¹. A betegség

külön entitásként való elkülönítése, a mononucleosis infectiosa név *Sprunt és Evans* nevéhez kötődik, akik 1921-ben közölték 6 kollégista esetét, akikben a jellemző klinikai tünetek mellett megtalálták és leírták az abszolút lymphocytosis, a patológiás mononukleáris sejtek jelenlétét. A betegség és az Epstein-Barr vírus (EBV) közötti összefüggésre azután derült fény 1968-ban, hogy egy kutató laboratórium dolgozója munka közben a vírussal fertőződött és rajta MI alakult ki, melynek során véreből – a már *Paul és Bunnell* által felismert, a betegségre jellemzőnek tartott – heterofil antitest volt kimutatható és a betegség lezajlása után szerokonverzió jött létre.

Epidemiológia

Az EBV a herpesvírusok (humán herpesvírus 4 – HHV 4) családjába tartozó DNS vírus, mely világszerte mindenhol előfordul, az emberek több mint 90%-át fertőzi meg élete folyamán, és életük végéig perzisztál a fertőzött B lymphocytákban. A fertőzés beteggel vagy hordozóval történt szoros kontaktus, elsősorban nyál útján terjed. Fejlődő országokban, alacsony szocio-ekonomiai környezetben a gyerekek többsége 3 éves kor alatt, 10 éves korukig 100%-ban a fertőzésen átesik. Ezek a fertőzések csaknem mindig tünetmentesen zajlanak. Az MI a késői, kamaszkorban vagy fiatal felnőttkorban bekövetkező primer EBV infekció klinikai képe, ami magasabb szocioekonomiai életkörülmények között, a fejlett országokban fordul gyakrabban elő. Az előfordulás életkori csúcsa 15-24 év között van („csókolózási betegség”). Bár lényegesen ritkábban, de idős korban is előfordul primer infekció, ilyenkor a klinikai kép a kamaszkorhoz nagyon hasonló. A kórokozó képes az oropharynxban perzisztálni, illetve a betegségen már átesetknél a nyálban betegséget nem okozva újra meg újra megjelenni, így érthető, hogy a friss betegek jelentős része nem tud beszámolni fertőzött emberrel történt kontaktusról.

Patogenezis

Az EBV vírus az oropharyngealis epithel sejtekbe jutva teljes

replikációt végez, ami a fertőzött sejt líziséhez vezet. Ennek során jut a vírus a beteg nyálába, illetve így jut el – a lymphoid szövetekben gazdag régióban – a B lymphocytákba, és onnan a szervezetbe mindenhová. A B lymphocyták egy részében folytatódik a sejt líziséhez vezető teljes vírusreplikáció. Más B sejtekben a vírus egyes, ún. látens antigénjei termelődnek a blaszt-sejt túlélése mellett, a vírus ezekben a sejtekben perzisztál. A B sejtek fertőződése igen erőteljes humorális és celluláris immunválaszt vált ki. A vírus különböző alkotóelemei ellen termelt, és az aspecifikus heterofil antitestek igen lényegesek a diagnózis felállításához, ugyanakkor a fertőzés lefolyása szempontjából a celluláris immunválasz játssza a lényegesen nagyobb szerepet. A nagy számban létrejövő és aktiválódó, EBV specifikus NK (natural killer) sejtek és a cytotoxicus CD4+ és CD8+ T sejtek azok, amelyek primer infekcióban gátolják a fertőzött B sejtek proliferációját, és amelyek korlátozzák a reaktiváció kialakulását. Az MI során a perifériás vérben megjelenő atípusos lymphocyták ezek az aktivált T sejtek. A celluláris immunválasz zavara esetén láthatunk gyógyulási hajlamot nem mutató, kontrollálatlan infekciókat, illetve EBV indukált malignomák kialakulását. A betegségek ritkasága, a terjedelem szűkre szabott volta miatt ezekről jelen összefoglalóban nem lesz szó. Az MI tüneteinek kialakulásáért is elsősorban nem a vírusreplikáció maga, hanem a szervezet immunválasza tehető felelőssé².

Klinikai jellemzők

A primer EBV fertőzés kapcsán kialakuló klinikai képben a beteg korának jelentős szerepe van. A tünetek és panaszok jellegzetes hármasa – az elhúzódó, magas láz, a torokfájdalom és a nyirokcsomó-megnagyobbodás – kamasz, fiatal felnőtt korban kialakuló primer infekciónál jelentkezik. Az egyéb panaszok előfordulásának gyakoriságát az 1. táblázat mutatja³. Gyermekekben a fertőzés az esetek túlnyomó többségében tünetmentesen zajlik, mindössze 10%-ban alakulnak ki olyan tünetek, amelyek emlékeztethetnek az MI-re.

Dr. Székely Éva
Szent László Kórház
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

A felnőttkorra kialakuló 90% körüli szerokonverzió miatt az idősebb kori MI előfordulása ritka, kialakulásakor a panaszokban és tünetekben lehet eltérés a klasszikus képhez képest, ami időnként – már csak azért is, mert ebben a korban ritkán gondolunk erre a betegségre – diagnosztikai problémát jelenthet. A ritkábban jelentkező pharyngitises tünetek, lymphadenomegalia, ugyanakkor gyakoribb hepatomegalia, icterus gyakran a hepatitisz gyanúját vetik fel. A klinikai kép jellegzetességeinek kor szerinti előfordulását a 2. táblázat mutatja⁴.

A tonsillopharyngitis a garat kifejezett belövelltségével, a tonsillák időnként hatalmas oedemájával, megnagyobbodásával jár. Az esetek egyharmadában a gyulladás exudatív – a tonsillák, garatívek follicularisan vagy konfluálóan szürkés-fehér lepedékkel fedett –, a kép alapján megkülönböztethetetlen a *S. pyogenes* vagy vírus (elsősorban adenovírus) okozta elváltozástól. A szápadlason az esetek felében petechiák láthatóak (ez szintén a streptococcus angina jellegzetesnek mondott tünetei közé is tartozik).

A nyirokcsomók testszerte megnagyobbodhatnak, a nyakon az esetek 80-90%-ában jól tapinthatóak. Az EBV infekcióban (szemben a *S. pyogenes* okozta tonsillopharyngitissel) jellegzetesen a hátsó nyaki nyirokcsomólánc – ami mélyen a musculus sternocleidomastoideus alatt fut – érintett, ez a nyaknak messziről felismerhető deformitását okozhatja. A nyirokcsomók megnagyobbodása a betegség kezdetén jelentkezik, csúcsát az első héten éri el, utána a nyirokcsomók mérete fokozatosan csökken.

1. táblázat

Az MI panaszainak előfordulási gyakorisága

tünet	gyakoriság (%)
torokfájdalom	82
rossz közérzet	57
fejfájás	51
gyengeség	21
izomfájdalom	20
hidegrázás	16
hányinger	12
hasi diszkomfort	9
köhögés	5
hányás	5
ízületi fájdalom	2

A hepatomegalia általában nem jelentős, és bár a májfunkciók csaknem mindig pozitívak, az icterus megjelenése típusos esetben ritka.

A splenomegalia az esetek kb. felében megjelenik, és általában a betegség 3. hetében kezd csökkenni. Időnként előfordul, hogy a lép éveken keresztül tapintható marad.

Magától a vírusinfekciótól ritkán jelenik meg kiütés (kb. 10%), mely lehet makulopapuláris, petechia vagy urticaria szerű bőrjelenség, azonban aminopenicillin (ampicillin, amoxicillin) adása után szinte törvényszerűen, a 8. nap környékén egy generalizált, viszkető, maculopapulosus rash jelenik meg. A rash megjelenését lényegesen ritkábban, de más antibiotikumok szedése után is leírták. A bőrjelenséget valószínűleg keringő specifikus antitestek okozzák, kialakulása nem jelent gyógyszerallergiát, a betegek az antibiotikumot a későbbiekben mellékhatás nélkül tudják szedni.

Az MI 2-3 hét alatt spontánul gyógyul. A torokfájdalom a csúcspontját az első hét végére éri el, a második héten fokozatosan megszűnik. A láz általában nagyon magas, continua jellegű, és hosszan elhúzódhat. Átlagban a 10-14. napra fokozatosan elmúlik, de nem ritka, hogy 3 hétig tart, a vége felé már egyébként csaknem tünetmentes betegen. A nyirokcsomók, a lép tapinthatósága, a tünetek közül a fáradékonyság a betegség lezajlása után viszonylag hosszú ideig megmaradhatnak.

Diagnózis, differenciáldiagnózis

A betegség diagnózisának kulcsa:

- a) a beteg kora: jellemzően 15-24 év között,
- b) a jellegzetes klinikai tünetek: láz, pharyngitis, lymphadenomegalia a jellemző helyeken,
- c) hematológiai eltérések: általában mérsékelt leukocytosis mel-

lett (12-20 G/l) a lymphocyták és monocyták számának abszolút vagy relatív megszorodása látható a kvalitatív vérképben, ami a fehérvérsejtek 60-70%-át teszi ki, köztük 10-20%-ban atípusos formák figyelhetőek meg,

d) a heterofil antitestek megjelenése: a vírus okozta erőteljes polyclonális B sejt aktivitás a specifikus vírusellenes antitestek mellett különböző IgM típusú, heterofil (és auto-) antitestek átmeneti megjelenésével is jár. A heterofil antitest vizsgálata gyorsan, viszonylag olcsón kivitelezhető akár a klasszikus Paul-Bunnell reakcióval (birka vörösvérsejt agglutináció), akár az egyre inkább elterjedt különböző gyorssteszttekkel (pl. Monosticon). A heterofil antitest az MI 80-90%-ában a betegség 3. hetére pozitívvá válik. Fals pozitivitás igen ritkán fordul elő.

A fenti jellegzetességek mellett az EBV okozta mononucleosis infectiosa diagnózisa egyértelműen felállítható. Ez természetesen mutatja, hogy a diagnózishoz az anamnézis és a (nemcsak a torok és nyak vizsgálatára szorító) fizikális vizsgálat mellett legalább egy kvantitatív és kvalitatív vérképvizsgálatot, és a heterofil antitest jelenlétét igazoló vizsgálatot végezni kell.

Differenciáldiagnosztikai problémát a heterofil antitest negativitással járó típusos, illetve az MI-nek nem minden jellegzetességét mutató klinikai kép jelent. A mononucleosis szindróma vizsgálatának menetét az 1. ábra mutatja⁵.

A differenciáldiagnosztikában szóba jövő kórképek

CMV infekció. A típusos mononucleosis szindróma kb. 8%-áért, a heterofil antitest negatív esetek fe-

2. táblázat

Az MI tüneteinek kor szerinti előfordulása (%)

tünet	14-35 év	>40 év
láz	75-95	95
pharyngitis	76-85	43
nyirokcsomó-megnagyobbodás	94	47
hepatomegalia	12-23	42
sárgaság	9	27
splenomegalia	52-65	33
bőrpír – kiütés	10	12

léért a cytomegalovírus okozta infekció a felelős. (Ez egyben azt is jelenti, hogy az EBV és a CMV okozta mononucleosis csaknem kiteszi a 100%-ot, így az összes többi kórok ezek számához képest elenyésző. Fontosságuk miatt azonban mindenképpen meg kell említeni őket.) Összehasonlítva az EBV infekcióval, gyakrabban fordul elő kicsit idősebb korban (25-35 év), és gyermekeken is típusos formában jelentkeznek. A pharyngitis, a lymphadenomegalia általában kevésbé kifejezett, a lymphocytosis kevésbé intenzív. A diagnózist a CMV IgM pozitívitás igazolja (Az CMV IgG pozitívitás IgM nélkül régebben lezajlott betegségre utal). Megjegyzendő, hogy CMV mononucleosisban is gyakran előfordul, hogy antibiotikum, elsősorban aminopenicillin adása után a jellegzetes bőrelváltozás jelentkezik, ami ugyancsak nem jelent gyógyszerallergiát⁵.

Toxoplasmosis. A *Toxoplasma gondii* okozta akut mononucleosis szindrómában a pharyngitis általában nem jellemző, a májfunkciók a hepatomegalia ellenére normálisak. A (félig)nyers hús fogyasztása vagy macskakontaktus az anamnézisben segíthet, hogy erre a kórokozóra gon-

doljunk. Az IgM típusú antitestek jelenléte bizonyítja a diagnózist (az IgG típusú antitestekre ugyanaz vonatkozik, mint a CMV esetében).

Hepatitis A. Felső légúti tünetek, atípusos lymphocytosis átmenetileg felvethetik MI lehetőségét. A májenzimek alakulása azonban a kérdést gyorsan eldönti: a GOT, GPT értékek általában magasabbak hepatitisben, arányaiban alacsonyabb alkalikus foszfatáz érték mellett, míg EBV és CMV infekcióban az alkalikus foszfatáz érték magas a kevésbé (átlagban 2-3-szorosan) emelkedett egyéb enzimek mellett.

Streptococcus pharyngitis. Az MI korai stádiumában összetéveszthető lehet a streptococcus pharyngitisszel. A differenciáldiagnózis azonban nagyon fontos, mivel a streptococcus pharyngitisben javasolt antibiotikum terápia MI-ban adva nemcsak a feleslegesen adott antibiotikum általában hangoztatott kártékony hatását fejt ki, hanem a beteget egy nagy valószínűséggel bekövetkező, kellemetlen mellékhatásnak is kiteszi. A beteg korának megfontolása, a teljes test vizsgálata, a kvalitatív vérkép és a májenzimek alakulása könnyen lehetővé teszi a megkülönböztetést. A

streptococcus pharyngitis leggyakrabban 5-15 év között fordul elő, a nyirokcsomók a nyak elülső régiójában nagyobbodnak meg, axillaris, inguinalis nyirokcsomó, lép megnagyobbodás nem fordul elő. Az összfehérvérsejtszám meghaladhatja a 20 G/l-t, jellegzetesen balratolt kvalitatív vérképpel és a májenzimek normálisak.

Egyéb. Nagyon ritkán fordulnak elő egyéb kórokozók, illetve betegségek, melyek a mononucleosis szindróma képét adják, de nem tisztázott esetekben ezek végiggondolása, vizsgálata is feltétlenül szükséges, mert a betegségek némelyike minél gyorsabb, specifikus terápiát igényel. A fertőző betegségek közül legnagyobb jelentősége annak van, hogy a HIV-1 infekció okozta akut retroviralis szindróma jelentkezhet mononucleosis képében. Bár Magyarországon a betegség ritka, erre utaló anamnézissel ennek vizsgálata, kizárása is szükséges. Ebben a stádiumban még antitestek nincsenek jelen, így a vizsgálathoz a molekuláris diagnosztika (PCR) eszközeinek igénybevétele szükséges.

Az egyéb fertőző betegségek közül a rubeola, human herpesvírus 6, herpes simplex vírus, adenovírus, *Bartonella henselae*, mycoplasma, leptospira, brucella okozta infekciók utánozhatják az MI klinikai képét.

A nem fertőző betegségek közül malignus hematológiai kórképek (akut leukémia, lymphoma), és amire még sokkal ritkábban gondolunk néhány gyógyszerreakció (diphenylhydantoin, para-aminosalicylsav, izoniazid, carbamazepin) jelentkezhet mononucleosis szindrómaként.

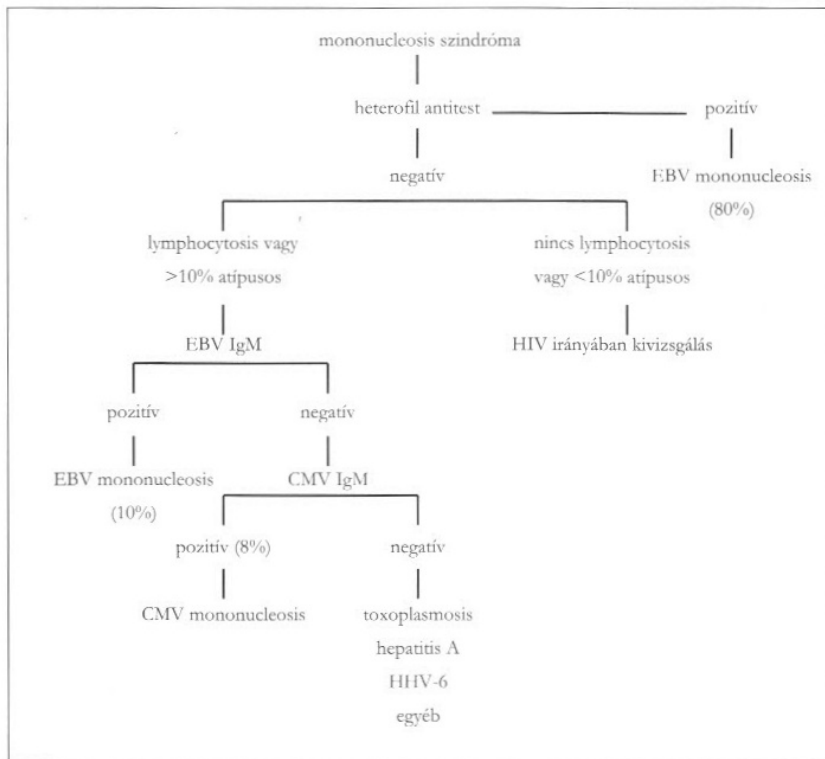
Az akut EBV infekció igazolásában alkalmazott szerológiai vizsgálatok

Az aspecifikus heterofil antitest gyermekekben, vagy a betegség korai fázisában fals negatív lehet. Típusos klinikai kép mellett, ha a vizsgálatot hetenként ismétljük, a 3. hét végére felnőttekben 90%-ban pozitív vá válik.

A specifikus antitest vizsgálatokat kb. 10%-ban indokolt elvégezni, amikor típusos kép mellett a heterofil antitest pozitívítás nem jelenik meg, gyermekkorban, amikor a heterofil antitest gyors tesztek fals negatív eredményt adhatnak, illetve atípusos klinikai kép mellett. Az EBV különböző antigéneivel szemben kialakult

1. ábra

A mononucleosis szindróma kivizsgálásának menete



IgM és IgG típusú antitestek vizsgálata teszi lehetővé az akut, a korábban lezajlott és a recidiváló betegség elkülönítését, a krónikus aktív betegség, illetve az EBV okozta malignómák (Burkitt lymphoma, nasopharyngealis carcinoma) diagnózisát.

Az akut EBV infekció a vírus kapszidja (VCA) ellen megjelenő IgM típusú antitesttel egyértelműen igazolható, ez kerül kimutatásra, amikor a leleten EBV IgM meghatározás szerepel. Az antitest 1-2 hónap alatt tűnik el. A EBV (VCA) IgG is jelen lehet már a betegség észlelésekor, ez később, az egész élet folyamán kimutatható. A EBV IgG jelenléte, kimutathatósága önmagában, korábban lezajlott betegséget bizonyít.

Szövődmények

Az EBV a szervezet csaknem minden szervét, szövetét képes megbetegíteni, a szövődmények előtérbe kerülése a klinikai képből jelentős diagnosztikus problémát jelenthet. A legtöbb komplikáció azonban spontán és teljesen gyógyul, de igen ritkán a betegség halálos lefolyású is lehet⁶.

Nem is nevezhető szövődménynek, hiszen csaknem minden betegben kimutatható (80-90%) a hepatitis, mely sárgaságot ritkán eredményez. A transzamináz enzimek általában a normális 2-3-szorosát érik el, de nem ritkaság a 8-10-szeres érték sem, de a legmagasabb értéket az alkalikus foszfatáz mutatja.

Az EBV infekció során megjelenhetnek hidegagglutininek, autoantitestek, ennek következményeként hemolitikus anémia, néha súlyos thrombocytopenia, granulocyto-

penia, akár pancytopenia is kialakulhat (0,5-3%).

A központi idegrendszer érintettsége 1% körül van, a viszonylag gyakran észlelhető fejfájástól az encephalitisen, Guillain-Barré szindrómán, mono- vagy polyneuritisen keresztül az irodalmi ritkaságnak számító sclerosis multiplex-ig.

Ritka, de azonnali beavatkozást kívánó szövődmény a lép rupturája. A felnőttekben a jellemző tünetek közé nem tartozó hasi fájdalom esetén mindig gondolni kell rá.

Hasonlóan szoros obszervációt vagy azonnali beavatkozást kíván az adenoidok és a tonsillák megnagyobodása, a garatfal oedémája miatt kialakuló felsőlégúti obstrukció.

Az EKG-n megjelenő eltérések, elsősorban vezetési zavarok, ST-T hullám változások myocarditis fennállására utalhatnak, az esetek kb. 6%-ában fordul elő. Klinikailag is jelentős kardiális szövődmény nagyon ritka.

Az igen ritka szövődmények között 1-1 közleményben szerepelnek az intersticiális pneumonia, pleuritis, a rhabdomyolysis, mely vesekárosodást okozott és az intersticiális nephritis.

Terápia

Az MI tüneti terápiát – lázcsillapítás, fájdalomcsillapítás, garatfertőtlenítés, folyadékpótlás, fizikai kímélet – igényel, a specifikus acyclovir kezelés ugyan az EBV replikációját gátolja, de a betegség lefolyására hatása nincs⁷. A spontán gyógyulás 2-3 hét alatt következik be. Bizonyos komplikációk fellépése esetén, de csak akkor, szteroid adása javasolt, bár a kezelés értéke kontrollált vizsgálatok hiányában nem bizonyított.

Természetesen ezeket a betegeket hospitalizálni kell!

Szteroid adása javasolt a következő esetekben:

- fenyegető felsőlégúti obstrukció,
- súlyos thrombocytopenia, akut hemolitikus anémia,
- súlyos kardiális érintettség,
- neurológiai komplikációk.

Antibiotikum adása felesleges, csak bizonyított superinfekció, peritonsillaris abscessus esetén válhat szükségessé, de ampicillint, amoxicillint és származékait még a mononucleosis gyanújának csak felmerülése esetén se adjunk!

Irodalomjegyzék:

1. Evans AS.: *The history of infectious mononucleosis*. Am J Med Sci 1974; 267: 189-195
2. Macsween KN., Crawford DH.: *Epstein-Barr virus – recent advances*. Lancet Infect Dis 2003; 3: 131-140
3. Schooles RT.: *Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis)*. In: Mandell GL., Bennett JE., Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases* (pp 1599-1613) Churchill Livingstone, New York 2000.
4. Sixbey JW.: *Infectious mononucleosis and primary Epstein-Barr virus infection*. In: Betts RF., Chapman SW., Penn RL. *A practical approach to infectious diseases* (pp 269-277) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.
5. Taylor GH.: *Cytomegalovirus* Am Fam Physician 2003; 67: 519-524
6. Papesch M., Watkins T.: *Epstein-Barr virus infectious mononucleosis*. Clin Otolaryngol 2001; 1: 3-8.
7. van der Horst C., Joncas J., Ahronheim G., et al.: *Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis*. J Infect Dis 1991; 164: 788-792

Az Esetismertetések rovatban feltett kérdésekre adott helyes válaszok:

1. eset: 1. Köröm alatti glomus tumor 2. Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) 3. Fájdalom 4. A glomus sejtek simaizomsejtek, összehúzódásuk rendkívül fájdalmas 5. Igen 6. Az elégtelen eltávolítás
2. eset 1. Köröm alatti exostosis 2. Röntgen vizsgálat kimutatja a csontkinövést
3. Amelanotikus melanoma, hemangioma, verruca vulgaris 4. Az exostosis műtéti eltávolítása

Eladó praxisjog

Gyórtól 25 km-re a 85-ös főút mellett KÓNY község 2400 kártyás vegyes körzet praxisjoga eladó 2004. szeptember 01-től.
Csatolt község, tanya, nemzetiségi lakosság nincs.
A rendelő önkormányzati tulajdonú;
12 éve épült, 3 szobás szép szolgálati lakással.
A praxis fix éves bevétele 15 millió Ft felett van, degressziómentes.
Ezen felül részt vesz az Irányított betegellátás modellkísérletben.
Érdeklődés: dr. Szentés Béla ügyvédnél Tel: 06-1-212-21-84

Felnőtt háziorvosi praxisjog
azonnal eladó
Kapunavórt
(Győr–Moson–Sopron megye).
Csatolt község nincs,
hétköznapi és hétvégi ügyelet van.
Tel: 06-96/241-982;
Mobil: 06-20/423-6167