

## 7. LYMPHAEDONOPATHIÁVAL JÁRÓ INFEKCIÓK

A nyirokcsomók megnagyobbodása az infekciós betegségek gyakori, a kiütésekhez és a parotis-duzzanathoz hasonlóan már fizikális vizsgálatkor feltűnő tünete. A szoliter nyirokcsomóduzzanat nem egyszer az orvoshoz fordulás fő oka, a generalizált lymphadenopathia szisztémás betegség részjelensége. Ebben a fejezetben elsősorban differenciáldiagnosztikai szempontok szem előtt tartásával áttekintjük a lymphadenitiseket, és részletesen tárgyaljuk a generalizált lymphadenopathiával, mononucleosis szindrómával járó két fontos vírusbetegséget, a mononucleosis infectiosát és a cytomegalovírus fertőzést.

### 7.1. LYMPHADENITISEK

A lymphadenitis akut vagy krónikus nyirokcsomógyulladás. Lehet egy-egy régióra korlátozódó, vagy generalizált, több régiót érintő nyirokcsomó-megnagyobbodás. Megjelenését tekintve lehet non-suppuratív és suppuratív, caseosus, granulomatosus, necrotizáló. A bőr alatti, beolvadt nyirokcsomók felszínre törhetnek, sipolyhoz vagy fekélyes elváltozáshoz (ulcerosus lymphadenitis) vezetnek. Suppuratív lymphadenitist általában pyogen baktériumok okoznak, caseosus necrosist mycobacteriumok, és egyes gombák (pl. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*). Granulomatosus abscessusok léphetnek fel tularaemiában, macsakakarmolási betegségben, lymphogranuloma venereum-ban, ritkábban yersiniosisban (főleg a mesenterialis nyirokcsomókban), gombás eredetű lymphadenitisben és jellemzően krónikus granulomatosus betegségben. Non-granulomatosus necrotizáló gyulladás jellemzi az ismeretlen etiológiájú Kikuchi necrotizáló lymphadenitist (akut lázas betegség, antibiotikumra nem reagál, 1-2 hét alatt gyógyul), de előfordul szisztémás lupus erythematosusban is. Toxoplasmosisban a nyirokcsomók nem gennyednek, nem necrotizálnak, jellemző a szövettani képük (l. 19.9.3.1. alfejezet).

Krónikus lymphadenitisben mindig fel kell merülnön a malignus lymphoproliferatív betegség gyanúja, ezért bizonytalan diagnózis esetén szövettani vizsgálat feltétlenül indokolt.

### 7.1.1. Pyogen baktériumok okozta regionalis lymphadenitisek

Bőrsérüléseken keresztül bejutó gennykeltők, a lokális elváltozás mellett (néha lokális elváltozás nélkül is) gyakran okoznak akut, suppuratív lymphadenitist a behatolási helynek megfelelő régióban. Suppuratív lymphadenitis kísérheti a nyálkahártyák (főleg szájüreg, garat) pyogen kórokozók által okozott gyulladását, foggyökér, fogcsír gennyesedést, osteomyelitist is.

A regionalis nyirokcsomó duzzadt, fájdalmas, felette a bőr lobos. Beolvadáskor fluctuatio tapintható. A lymphadenitist gyakran láz, leukocytosis kíséri. A kórokozó leggyakrabban *Staphylococcus aureus* vagy *Streptococcus pyogenes*. A nyaki régióban fájdalmas, egyoldali lymphadenitis főleg óvodáskorú gyermekekben gyakori. Kétoldali nyaki nyirokcsomó duzzanat *Streptococcus* pharyngitisben észlelhető, el kell különíteni a gyakori vírusinfekcióktól. Utóbbi esetben a gyulladás nem suppuratív, a nyirokcsomók nem vagy csak mérsékelten érzékenyek. Heves fájdalommal jár az axillaris és az inguinalis suppuratív lymphadenitis, mely gyakran mozgáskorlátozottságot is eredményez.

Pharyngealis, vagy periodontális eredetű nyaki lymphadenitis esetén penicillin vagy clindamycin kezelés javasolt, pyogen bőrfertőzést kísérő regionalis lymphadenitis esetén oxacillin. Ha a kezelésre nem reagál vagy beolvad, a nyirokcsomó punctiója (bakteriológiai diagnózisra és a genny kibocsátására), vagy sebészi drainage javasolt.

### 7.1.2. Más kórokozók szerepe regionalis lymphadenitisekben

A nem pyogen baktériumok által okozott lymphadenitisek általában lappangva kezdődnek, elhúzódóbb lefolyásúak, többségük fájdalomtalan, vagy csak enyhén nyomásérzékeny, a lymphadenitis önmagában nem szokott általános tüneteket okozni.

A regionalis lymphadenitisek kórokozóit a 7.1/1. táblázat tartalmazza. A táblázatban feltüntettük a nyirokcsomó-gyulladással is jellemzett betegséget, valamint a lokalizációt, amely támpontot adhat a differenciáldiagnózisban (pl. inguinalis nyirokcsomó duzzanata esetén a pyogén baktériumok mellett elsősorban nemi betegségekre kell gondolni). Regionalisnak jelöltük, ha a kórokozó behatolásának, és így a nyirokcsomó-infekciónak nincs predilekciós helye. Fontos tájékoztatást ad a részletes anamnézis, pl. sérülés (pyogén kórokozó), macskakarmolás (bartonellosis), egyéb állatkontaktus (tularemia, anthrax), kullancs vagy más ízeltlábúak csípése (pl. TIBOLA, tularemia, pestis), korábbi tuberculosis,

előzetes BCG oltás, új szexuális kontaktus, külföldi utazás. Opportunista kórokozó (pl. *Candida*, *Aspergillus*) csak hajlamosító tényezők (HIV fertőzés, neutropenia, krónikus granulomatosus betegség) esetén jön szóba, de akkor is gyakoribb a *Staphylococcus* kóroki szerepe. Természetesen az alapbetegség jellemző tüneteinek felismerése (pl. diphthéria, keratoconjunctivitis, mononucleosis) is biztos támpontot ad.

[7.1/1. táblázat helye]

A felsorolt betegségek jelentős részében a nyirokcsomó-duzzanat áll a kórkép előterében. A lokalizáció, a lefolyás és nem egyszer csak a szövettani vizsgálat vezet a helyes diagnózishoz. Krónikus esetekben a nyirokcsomó punctioja ritkán eredményez kórokozót, a diagnózisban néha segít az aspiratios cytológia, de hasznosabb a nyirokcsomó eltávolítása, mely a szövettani diagnózis (és a malignus betegség kizárásának) lehetősége mellett gyakran terápiás hatású is.

Az alábbiakban néhány jellegzetes lokalizációjú lymphadenitist ismertetünk.

### **Scrofula (tuberculotikus cervicalis lymphadenitis)**

Ma már ritka kór, régebben bovin tuberculosisban (fertőzött tej fogyasztása), ma inkább tüdő tuberculosis lymphohaematogén terjedésével alakul ki. HIV fertőzöttekben atipikus mycobacteriumok is okozhatják. Újszülöttkori BCG oltás szövődménye is lehet (az axillaris nyirokcsomó megnagyobbodása BCG oltás után 2-8 héttel az oltási reakció része, szövődmény csak a caseosus suppuratio vagy a nyaki lokalizáció). Fájdalmatlan, általános tünetek nem kísérik. Sebészi excisiót igényel a beolvadt scrofula és a BCG-s suppuráló lymphadenitis, utóbbi esetben INH adása is indokolt.

### **Oculoglandularis (Parinaud) szindróma**

Granulomatosus nodularis conjunctivitist kísérő preauricularis lymphadenopathia. Ritkán előfordul tularaemiában, macskakarmolási betegségben, listeriosisban, *Chlamydia trachomatis* fertőzésben és sporotrichosisban. A nyirokcsomó nem olvad be, kezelése a fertőzésnek megfelelő.

### **Inguinalis, nem pyogén baktérium okozta lymphadenitis**

Leggyakrabban venereás eredetű, de a bubopestis kezdete is gyakran inguinalis manifesztációjú (a patkánybolha a lábon csíp!). Tularaemia is jelentkezhet ebben a lokalizációban, gyakran ulceroglandularis formában. Primer syphilisben és ulcus molleban a

primer lézió is segít a diagnózisban, lymphogranuloma venereum azonban ez a jel hiányzik.

A **syphilises** nyirokcsomó egy, de többnyire kétoldali, fájdalomtalan, elmozdítható, nem suppurál, a bőr felette nem lobos. Primer syphilisben az általános tünetek hiányoznak, szekunder syphilisben a lymphadenopathia generalizált, szintén fájdalomtalan, és többnyire megelőzi a jellemző kiütések jelentkezését. A **chancroid (ulcus molle)** nyirokcsomó-duzzanata kb. egy héttel követi a primer léziót, féloldali, igen fájdalmas, beolvadhat, áttörhet, de legtöbb esetben suppuratio nélkül gyógyul. A **lympogranuloma venereum** primer genitalis léziója (fájdalmatlan papula, vesicula, erosio) többnyire észrevétlen, az első tünet az inguinalis nyirokcsomó-duzzanat, mely többnyire féloldali. A nyirokcsomó nyomásérzékeny, kezdetben elmozdítható, kemény, később fixált nyirokcsomó-konglomerátum alakul ki. Általános tünetek, pl. láz, gyakran kísérik. A nyirokcsomókban (az inguinalis szalag alatt és felett) apró abscessusok képződnek, fistulákon keresztül ürülnek. A primer **genitalis herpest** is gyakran kíséri kétoldali, nyomásérzékeny inguinalis lymphadenopathia, amely nem suppurál. Homoszexuális férfiakban gyakori a **krónikus inguinalis lymphadenopathia**, amely *Streptococcus* - szal felülfertőződve suppurál. A **pestises bubo** nagy, igen fájdalmas, kiterjedt oedema kíséri, hamarosan suppurál, áttör. Súlyos általános tünetek kísérik, gyorsan progrediál a septicus fázisba, a lokális aspirátum tenyésztéses vizsgálata és a haemocultura pozitív.

A felsorolt kórképek terápiáját a könyv megfelelő fejezetei ismertetik.

### 7.1.3. Generalizált lymphadenopathia

Számos szisztémás infekció jár generalizált lymphadenopathiával (7.1/2. táblázat). A bakteriális infekciók közül a hazai klinikai gyakorlatban elsősorban a miliáris tuberculosis, a brucellosis és a typhus abdominalis felismerése jelenthet gondot, ha az egyéb tünetek alapján nem gondolunk rájuk. A generalizált vírusinfekciók közül a rubeolát és a morbillit kísérő lymphadenopathia nem okoz diagnosztikus nehézséget. Vezető klinikai tünet lehet a láz és a generalizált lymphadenopathia a mononucleosis szindrómával járó betegségekben. Ezekben a kórképekben a betegek vércéjében a mononuclearis sejtek felszaporodása mellett atipikus lymphocyták is megjelennek. **Mononucleosis szindrómát** okoz az Epstein-Barr vírus, a cytomegalovírus, a HIV fertőzés (elsősorban a korai stádiumban), valamint a toxoplasmosis. Amennyiben a klinikai kép nem ad kellő útbaigazítást e kórképek elkülönítésében, a

szerológiai vizsgálatok segítenek. A HIV fertőzés és a toxoplazmosis klinikumát és elkülönítő diagnosztikáját a könyv más fejezeteiben tárgyaljuk.

[7.1/2. táblázat helye]

Generalizált lymphadenopathia jellemző tünet lehet **nem infekciós betegségekben** is, elsősorban lymphomában és reticuloendotheliosisban. Amennyiben a szerológiai vizsgálatok az ismert etiológiájú infekciós betegségeket kizárják, egy megnagyobbodott nyirokcsomó excisioja és szövettani vizsgálata nélkülözhetetlen a pontos diagnózis megállapításához.

## **7.2. MONONUCLEOSIS INFECTIOSA. EPSTEIN-BARR VÍRUS FERTŐZÉSEK**

A mononucleosis infectiosa (infectious mononucleosis: IM) az Epstein-Barr vírus (EBV) által okozott, magától gyógyuló lymphoproliferatív betegség.

### **7.2.1. Epidemiológia**

Az IM világszerte elterjedt fertőző betegség, de klinikai megjelenése nagymértékben függ a fertőzöttek életkorától, immunállapotától és szociális-gazdasági helyzetétől. Rossz higiénés viszonyok között élő, alacsony szociális státuszú személyek között az EBV fertőzés már fiatal gyermekkorban bekövetkezik, és tünetszegényen, gyakran tünetmentesen zajlik. Afrika egyes területein az átfertőzöttség 2 éves korra gyakorlatilag 100 %, e területeken az IM ismeretlen betegség. A fejlett országokban is hamarabb fertőződnek a rosszabb szociális körülmények között élők, ugyanakkor a kollégiumokba kerülő, jobb körülmények között felnőtt 16-18 éves korúakban csak 60 % a szeropozitív aránya. Ebben az életkorban az EBV fertőzés típusos klinikai képpel jár a fertőzöttek mintegy 1/3 - 2/3 részében, ezért tartják úgy, hogy az IM a serdülők és fiatal felnőttek betegsége. Huszonöt éves korra gyakorlatilag mindenki szeropozitív lesz, ez életre szóló immunitást biztosít. Idősebb korban primer EBV fertőzés igen ritka, immunis személyben a vírus reaktivációja nem jár IM-re jellemző tünetekkel.

Hazánkban a tünetekkel járó EBV fertőzés leggyakoribb 3 – 5 éves korban, 14 éves korra a gyermekek 90 %-a szeropozitív. A gyermekkori, nem típusos betegség gyakran nem kerül diagnózisra. A bejelentett IM esetek száma 1000 - 1500/év.

Az EBV cseppfertőzéssel terjed, de szoros nyálkontaktust igényel, ezért tartják a mononucleosist csókolózási betegségnek („kissing disease”). A fertőzés forrása lehet az akut IM beteg, aki nagy mennyiségben üríti a kórokozót, de lehet egészséges személy is. A régebben EBV-sal fertőzött személyek garatváladékában mintegy 20 % gyakorisággal mutatható ki az infektív vírus. Sérült immunitásúak (pl. malignus betegségben szenvedők, HIV fertőzöttek, transzplantáltak) között 50 % is lehet a kórokozó ürítők aránya. Ez magyarázza, hogy a fertőzés lánc csak igen ritkán követhető. Elvi lehetőség a fertőzés átvitelére a szexuális kontaktus. Igen ritka a transzfúziós átvitel, gyakorlatilag csak akut fertőzésben szenvedő vérdonor és főleg T-sejt defektusban szenvedő, szeronegatív recipiens esetében fordul elő. Transzplacentális fertőződés irodalmi ritkaság. Az EBV transzplantáció útján (elsősorban csontvelő átültetéssel) átvihető a masszív immunszuppresszió alatt akár szeropozitív személybe is, ilyenkor azonban a donorsejtek burjánzása és nem a recipiens sejteinek fertőződése okoz tüneteket. Hasonló klinikai képpel jár az immundeficiens betegek saját, immunkontroll alól felszabaduló EBV-pozitív sejteinek proliferációja is.

## 7.2.2. Kórokozó

Az EBV a herpesvírusok családjába tartozó humán patogén, csupán néhány emberszabású majom természetes herpesvírusa áll filogenetikai rokonságban az EBV-sal. Kettős fonatú DNS-vírus, a genetikai állomány mintegy 172 000 bázispárból (172 kbp) épül fel. A lineáris DNS két végén mintegy 0,5 kbp méretű, hasonlóan ismétlődő nucleinsavakból álló, ún. terminális repeat szakasz található. Az EBV-DNS a terminális repeat homológ egységei révén önmagába rekombinálódhat, és gyűrűs alakot vehet fel. A sejtmagban, episomalisán elhelyezkedő cirkuláris DNS jellemző a látens fertőzött sejtekre, míg a lineáris forma a vírust produkáló sejtekre. A lineáris DNS a capsid-fehérjével (VCA: vírus capsid antigén) nucleocapsidot alkot, melyet külső burokkéreg (MA: membrán antigén) vesz körül.

Az infektív vírus (virion) a felszínén lévő MA segítségével a sejt felszíni EBV-receptorhoz, a CD21 molekulához kötődik. CD21 csupán a B lymphocytákon, valamint a nyálkahártyák (főleg a garat nyálkahártya) basalis sejtrétegében lévő kevésbé differenciálódott epithel sejteiben található. A vírus a sejtben elveszti burkait, a DNS a sejtmagban replikálódik. A látens fertőzött sejtekben esetenként kimutatható az EBV-DNS integrálódása a sejt-DNS-be.

Az EBV a B-sejtekben latens fertőzést okoz, míg a nyálkahártyák felszínére jutó epithel sejtekben vírust produkáló, ún. lyticus infekciót. A látens fertőzött sejtekben az EBV-DNS-nek csak néhány szakasza aktív, melyek a nuclearis antigéneket (EBNA 1-6) és a sejt membránján megjelenő latens membrán proteint (LMP) kódolják. Ezek az antigének fontos szerepet játszanak a vírus - sejt kölcsönhatásokban. Az EBNA-1 a virális DNS-t a sejt-DNS-hez láncolja, így biztosítva, hogy a sejt szaporodása során, a sejt-DNS-polimeráz segítségével az EBV-DNS is átmásolásra kerüljön, és változatlan mennyiségben átkerüljön az utódsejtekbe. Az EBNA-1 minden látens fertőzött sejtben jelen van, kimutatása a sejt EBV hordozásának egyik fontos jele. Az EBNA-2

nélkülözhetetlen szerepet játszik a B-sejt blasztos transzformációjában, az EBNA-3, -4, -5 és -6 a transzformált (szaporodásra képes) és aktivált (pl. immunglobulin termelés) állapot fenntartásában. Az LMP közreműködik a programozott sejthalál (apoptosis) felfüggesztésében, így a fertőzött B-sejtek, immunválasz hiányában, korlátlanul szaporodnak (immortalizált sejtek). Az LMP fokozza a sejt-aktivációt is, ugyanakkor a latensen fertőzött sejteket specifikusan pusztító Tc sejtek legfontosabb cél-antigénje. Az EBV-t hordozó Burkitt lymphoma sejteiben csak EBNA-1 képződik (az EBNA-1 nem cél-antigénje a Tc sejteknek), a nasopharyngealis carcinoma sejteiben az EBNA-1 mellett esetenként az LMP is kimutatható, míg a mononucleososis betegek B lymphocytáiban (és a B-sejtek *in vitro* EBV fertőzésével kialakítható lymphoblastoid sejtvonalakban) a latens fertőzésre jellemző valamennyi antigén megjelenik.

A vírusprodukciónak az epithel sejtekben zajlik. A latensen fertőzött B-sejtek általában vírust nem produkálnak, a mononucleososis akut szakában 1 millió fertőzött B-sejt közül 2-3 alakul át vírust produkáló sejté. A vírust produkáló sejtekben számos (kb. 80) olyan fehérje szintetizálódik, melyek a latensen fertőzött sejtekben nincsenek jelen. A vírus felépítésében résztvevő strukturális fehérjéken (VCA, MA) kívül legismertebb az un. early antigén (EA) és az EBV által kódolt DNS-polimeráz. Előbbi leállítja a sejt szaporodását, utóbbi az EBV-DNS átmásolását segíti. A vírust produkáló sejtekben thymidin-kinase is megjelenik (aciklovir hatékonyságát meghatározó enzim). A virális genomról több ezer másolat készül, ezek összeépülnek a cytoplasmában képződött VCA és MA fehérjékkel, a kész virion kiszabadul a sejtől, a sejt pedig elpusztul (sejt-lysis).

Az akut EBV fertőzést követően folyamatos immunkontroll alatt álló, életre szóló vírus hordozás marad vissza. A vírusperzisztálás helye a nyirokcsomókban, csontvelőben elhelyezkedő, latensen fertőzött, de nem proliferálódó, nyugvó B lymphocyták, melyekben csak az EBNA-1 fejeződik ki. E sejtek aktiválódásakor megjelenik a többi nuclearis antigén és az LMP is, a sejtek transzformálódnak, megindul a sejtproliferáció. Ép immunválaszú személyekben e sejteket az immunrendszer eliminálja. A nyálkahártyákon át történő vírusürítés forrása valószínűleg a basalis epithel latensen fertőzött sejteinek differenciálódásából származó felszíni epithel sejtekben zajló lyticus infekció.

### 7.2.3. Patomechanizmus

Az EBV fertőzés klinikai megjelenését a lyticus infekció, a latensen fertőzött sejtek szaporodása, valamint az ezekre adott nem specifikus és specifikus immunválasz együttesen határozza meg. A primer fertőzés ép immunválasz esetén tünetmentes infekciót, vagy akut, magától gyógyuló betegséget (mononucleosis infectiosa), súlyos immundeficienciában magas halálozású kórképet (fatális mononucleosis) okoz. A primer fertőzés lezajlása után az immunkontroll elvesztése (AIDS, masszív immunszuppresszió) a latensen fertőzött sejtek proliferációjához vezet (B-sejtes lymphoma). A latensen fertőzött sejtekben malignus transzformáció is létrejöhethet (Burkitt lymphoma, nasopharyngealis carcinoma). E folyamatokat az infekciós betegségek patomechanizmusa c. fejezet megfelelő alfejezeteiben (2.4.2.3., 2.4.4.3.3. és 2.4.5.) részletesen ismertettük.

## 7.2.4. Mononucleosis infectiosa klinikuma

### 7.2.4.1. Jellemző klinikai kép

Az IM hosszú lappangási idejű betegség, a fertőzés után kb. 30-50 nap telik el az első tünetek megjelenéséig. A betegséget láz, borzongás, rossz közérzet, étvágytalanság gyakran torokfájás vezeti be, előfordul szemhéjduzzanat is. A jellemző klinikai tünetek pár nap alatt fokozatosan fejlődnek ki, típusos klinikai képpel (7.2/1 táblázat) többnyire a betegség második hetében találkozunk. Az akut szak átlagosan 2 hétig tart, de lehet ennél rövidebb, vagy jóval hosszabb is (8-21 nap). A tünetek fokozatosan mérséklődnek, a láz és a torokelváltozás megszűntével a beteg általában panaszmentessé válik. Az akut szakaszt általában 1-2 hónapig tartó reconvalescentia követi: a betegek fáradékonyságról panaszkodnak, a nyirokcsomók, a máj, olykor a lép is tapinthatók. Igen ritkán (főleg fiatal gyermekkorban) az akut tünetek enyhe, rövid ideig tartó fellángolásával járó recidívák is előfordulnak.

[7.2/1. táblázat helye]

A **klinikai tünetek** közül jellemző az elhúzódó, több mint 8 napig tartó lázas állapot. A **láz** mindennapos, 38-39 °C közötti, a magasabb láz ritka. A **toroklobosság** ritkán hiányzik, a tonsillák jelentősen megduzzadnak, csaknem összeérnek, néha nyelési, ritkán légzési nehézséget is okozhatnak. Gyakori a tonsillitis follicularis, IM-re jellemző a confluáló lepedék (általában 5-6 nap alatt leválik). Szövődménymentes esetekben is előfordulhat necrotizáló tonsillitis. Jellegetes a tonsilla-hypertrophiával összefüggésbe hozható „gombócos” beszédhang. A **nyirokcsomók** elsősorban a nyakon oldalt (mindkét oldalon) tapinthatók, fájdalomtalanok, sokszor igen kifejezett, szemmel látható a nyaki lymphadenopathia. Az axillaris és inguinalis nyirokcsomók duzzanata kevésbé kifejezett, keresni kell. A **máj** az esetek közel felében tapintható, gyermekkorban lényegesen gyakoribb, többnyire 2 cm-rel meghaladja a bordaívét. A betegség második hetében a májenzimek szérumszintje gyakran megemelkedik, de ritkán éri el a normális érték 5-6-szorosát. Fiatal gyermekekben a mérsékelt SGOT, SGPT emelkedés az IM során megfigyelhető leggyakoribb laboratóriumi eltérés. Icterus ritka, felnőttekben 5 % gyakoriságú. Jellemző a **lépnagyobbodás**, de fiatalabb gyermekekben ritkább, mint a hepatomegalia. A betegek mintegy 3 %-ában halvány maculopapulosus **exanthema** is felléphet, antibiotikummal kezelt betegekben ez az arány meghaladja a 10 %-ot. A korai (kezelés megkezdése után 3 napon belül jelentkező) bőrelváltozások allergiás reakciók. IM-re jellemző az ampicillin rash (lásd 7.2/1 ábra), mely az amino-penicillinnel (ampicillin, amoxicillin) és amino-cephalosporinnal (cefalexin) kezelt



betegek 80-85 %-ában, a kezelés kezdetétől számított 8. nap környékén lép fel, függetlenül a kezelés dóziséjától és időtartamától. Megjegyzendő, hogy az ampicillin rash immunpatomechanizmusú, de nem jelent penicillin allergiát, kizárólag az amino-penicillin készítményekkel szemben maradhat vissza túlérzékenység az esetek egy részében.

[7.2/1 ábra helye]

A típusos **mononucleosisos vérképre** az emelkedett fehérvérsejtszám, benne abszolút lympho-monocytosis, és atipusos mononucleáris sejtek (aktivált, CD8+ T-sejtek) megjelenése jellemző. A betegség elnevezését e jellegzetes vérképről kapta, de ma már tudjuk, hogy még serdülő- és fiatal felnőttkori IM-ben sem minden esetben találjuk meg e jellegzetes vérképelváltozást, gyermekkorban, az életkortól függően, csak 30-70 %-ban. Ugyanakkor más fertőzések (leginkább CMV fertőzés és toxoplasmosis) is mononucleosisos vérképpel járhatnak.

Diagnosztikus jelentőségű a **heterophil antitest pozitivitás**, mely kizárólag EBV fertőzésben mutatható ki. A kimutatás módszerei közül a legspecifikusabb a Paul-Bunnell-Davidson (P-B-D) reakció (birkavörösvérsejt agglutináció, tengerimalac vesével kimerített savóban), melynek >1:40 titerértéke diagnosztikus. A gyorskimutatásra szolgáló gyári tesztek (Monospot, Monosticon) érzékenyebbek, de kevésbé specifikusak, az akut EBV fertőzés után még hónapokig pozitív eredményt adhatnak. A heterophil antitestek kimutathatóságára is érvényes a korszpecifitás: 3 éves kor alatt az IM betegek 10-20 %-a, 3-5 éves korban 40-50, 6-10 éves korban 60-70, 11-14 éves korban azonban már 80-90 % a pozitívak aránya.

#### 7.2.4.2. Diagnózis, differenciáldiagnózis

A típusos esetek felismerése rendszerint nem okoz gondot, a jellegzetes tünetegyüttes, a típusos vérkép és a heterophil antitest pozitivitás alapján a diagnózis egyértelműen megállapítható. Nehézséget többnyire az okoz, hogy egy-egy előtérben álló klinikai tünet (elhúzódó lázas állapot, tonsillitis konfluens, jelentős nyaki nyirokcsomóduzzant, ampicillin rash) alapján nem gondolnak IM-re. Különösen gyakori a diagnosztikus tévedés gyermekkorban, ha a vérkép nem jellegzetes, és a heterophil antitestek sem mutathatók ki.

Generalizált lymphadenopathiával, máj és lépduzzanattal, atipusos mononuclearis sejtek megjelenésével járhat a CMV infekció is. Ez utóbbiban a klinikai tünetek kevésbé hevesek, inkább elhúzódó subfebrilitás észlelhető, rendszerint hiányzik a torokelváltozás, a nyaki nyirokcsomók csak mérsékelten duzzadtak. A CMV fertőzéshez hasonlóan heterophil antitest negatív mononucleosissal, lymphadenopathiával járhat a toxoplasmosis is. Ritkán felmerülhet az akut leukaemia gyanúja is, de

gyakorlott hematológus az atipusos mononuclearis sejteket könnyen elkülöníti a malignus sejtektől. Kétes esetben a csontvelővizsgálat és a vírusserológia dönt.

[7.2/2. táblázat helye]

Vírusserológiai vizsgálatot célszerű végezni minden diagnosztikus nehézséget okozó, heterophil antitest negatív esetben. A vírus-specifikus antitesteket immunfluorescens vizsgálattal lehet kimutatni, de rendelkezésre állnak ELISA módszerek is. Leggyakrabban a vírus-capsid-antigén (VCA) és az EBNA ellenes antitesteket vizsgáljuk. Az anti-VCA-IgM az akut tünetek lezajlásával (de nem mindig azzal párhuzamosan) eltűnik a szérumból, míg az anti-VCA-IgG életre szólóan megmarad. Az EBNA ellenes antitestek (IgG) csak később, a klinikai gyógyulás után mutathatók ki, az anti-EBNA megjelenése régebben lezajlott infekciót igazol. További diagnosztikus segítséget nyújthat az early antigén (EA) -D és -R komponense elleni antitestek kimutatása: az anti-EA-D jelenléte akut, vagy reconvalescens szakaszban lévő fertőzés mellett szól, az anti-EA-R az IM után tartósabban kimutatható, az akut betegség után kb. egy évvel tűnik el a szérumból. E vizsgálatok segítségével, pár hónapos megközelítéssel, meghatározható a primer fertőzés időpontja.

A szerológiai vizsgálatok értékelését a 7.2/2. táblázatban foglaltuk össze.

Az EBV fertőzés igazolására elvileg hasznosítható lenne az EBNA kimutatása, de az IM betegekben a perifériás vér lymphocytáinak csak 1 %-a EBNA pozitív (Ezzel szemben az IM során tonsillektomizált betegek tonsilláiban a lymphocyták 30-40 %-a EBNA pozitív). Az EBV-DNS közvetlen kimutatása (PCR) a szérumból igazolhatja a fertőzést immundeficiens betegekben is.

### 7.2.4.3. Szövődmények

A legveszélyesebb, de szerencsére igen ritka szövődmény a **lépruptura**. Leginkább a megnagyobbodott lép traumás rupturáját kell számításba venni, spontán lépruptura irodalmi ritkaság. Bal oldali hasi fájdalom, mely többnyire a bal lapocka felé sugárzik, hívja fel a figyelmet erre a súlyos, azonnali sebészi beavatkozást igénylő szövődményre. Előfordul, hogy váratlan shock utal a léprupturára.

**Bakteriális szuperinfekció** gyakorisága 15-20 %. Leggyakoribb a torokelváltozás felülfertőződése, melyre a gyorsult véresejtsüllyedés (csak 40 mm/ó felett értékelhető), az IM tünetei ellenére balratolt vérkép, esetleg AST titeremelkedés utalhat. Többsége magától gyógyul, az antibiotikum kezelés mérlegelése előtt törekedni kell a kórokozó kimutatására.

Bakteriális pneumonia igen ritka (1-2 %). Fiatal gyermekekben (3 éves kor alatt) viszonylag gyakori az otitis, sinusitis, melyet anatómiai okok magaráznak.

**Közvetlenül az EBV fertőzésnek tulajdonítható szövődmények** igen változatosak lehetnek, bármely szervrendszert érinthetik. A polyclonalis B-sejt aktiváció okozta autoimmun patomechanizmust, illetve az egyes szerveket infiltráló, latensen fertőzött sejtekre adott immunválasz okozta gyulladást tételeznek fel. Valamennyi szövődmény az akut betegség lezajlásával párhuzamosan spontán gyógyul, rendkívül ritka a halálos kimenetel. Leggyakoribb a *hematológiai* szövődmény (5-10 %): autoimmun haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, neutropenia. *Cardialis* szövődményre EKG eltérés utal, melyet felnőttek 6-10 %-ában, gyermekek 2 %-ában mutattak ki. Mérsékelt *hepatitis* az IM részjelensége, magas májenzim értékekkel, icterusszal járó gyulladás ritka. Krónikus EBV hepatitis nem valószínű, az eddig közölt esetek nem kellően dokumentáltak. *Veseszövődményre* utalhat a nem ritka mikroszkópos haematuria és proteinuria, de vesefunkciós zavar extrém ritka. *Légúti* szövődmények között ritka, de előfordul a virális pneumonia, amely nem egyszer TBC-s primer komplexumot utánozhat. Beavatkozást igénylő felsőlégúti obstrukció alakulhat ki a nagyfokú tonsilla-hypertrophia következményeként. *Neurológiai* szövődmények gyakorisága összességében 1-2 %, serosus meningitisről, meningoencephalitisről, cerebelláris ataxiáról, Guillain-Barré szindrómáról, centrális vagy periferiás mononeuritisről számoltak be IM során, vagy akár IM tünetei nélkül zajló akut EBV fertőzésben.

#### 7.2.4.4. Terápia, megelőzés

Az IM kezelése tüneti, leginkább lázcsillapításra szorítkozik. Az aciklovir elvileg gátolhatja a vírusprodukción, de a tapasztalatok szerint ez a nyálkahártyatüneteket is alig befolyásolja, a betegség lényegét jelentő B-sejt proliferációra pedig nincs hatással, mivel a latensen fertőzött sejtek thymidin-kinase-t nem produkálnak. Kontrollált vizsgálatokban az aciklovir nem rövidítette meg a betegség lefolyását. Az aciklovir egyetlen indikációs területe a csontvelő-transzplantáció, szeronegatív személyek primer EBV fertőzésének profilaxisára.

Antibiotikumot csak igazolt bakteriális felülfertőződés esetén indokolt adni. Szem előtt tartandó, hogy IM alatt minden más fertőzésnél gyakrabban fejlődik ki gyógyszerallergia. Tapasztalataink szerint legritkább erythromycin adása esetén, tehát ha a kórokozó érzékeny erythromycinre, ez választandó. Necrotizáló tonsillitis esetén, anaerob kórokozót feltételezve, metronidazolt javasolnak. A közvetlenül az EBV fertőzésnek tulajdonított szövődmények rendszerint maguktól gyógyulnak, szteroid kezelés, annak

immunszuppresszív hatása miatt kockázatos lehet. Gyakorlatilag csak a felsőlégúti elzáródás közvetlen veszélye esetén indokolt az adása. Súlyos, vérzés veszélyével járó thrombocytopeniában hatékonyabb és veszélytelenebb a nagy dózisu (2 g/kg) immunglobulin, fiatal gyermekekben inkább ez választandó. Ha a leukaemia gyanúja biztosan nem zárható ki, és a szövödmény kezelésére szteroidot választunk, a kezelés megkezdése előtt el kell végezni a csontvelővizsgálatot.

A beteget az akut tünetek lezajlása után legalább két hétre el kell tiltani a sportolástól. A sportolás akkor folytatható, ha panaszmentes (terhelés után sem jelentkezik hőemelkedés), normálisak a májfunkciói és nincs, vagy jelentősen csökkent a splenomegalia. Kontaktsportok esetén a lépnagyobbodás megszűntét ultrahang vizsgálattal is ellenőrizni kell.

Védőoltás nem áll rendelkezésre. Elkülönítés nem szükséges.

### **7.2.5. Fatális mononucleosis**

A primer EBV fertőzés rendkívül ritkán halálos, a fatális esetek többségében veleszületett (igen ritkán szerzett) T-sejt defektus mutatható ki. Speciális, kizárólag az EBV elleni védekezőképesség hiányával járó immundefektus áll a háttérben a nemhez kötött öröklődő lymphoproliferatív betegségnek (XLP, lásd 22.2.3.5. *alfejezet*). Az érintett családok fiútagjai mindaddig egészségesek, amíg EBV fertőzéssel nem találkoznak. A fertőzés kezdete súlyosabb lefolyású IM-nek felel meg, a gyógyulás elmarad, a betegség progrediál, és az akut fázisban a betegek többsége meghal. A halál oka B-sejtes lymphoma (számos belső szervben), májnecrosis, haemophagocytosis vagy pancytopenia. Az akut tünetek idején többnyire kimutathatók az EBV specifikus antitestek, de néha hiányoznak. Ilyenkor az IM diagnózisát a vérben az EBV-DNS, vagy a nyirokcsomó-biopsziás mintában az EBNA pozitív sejtek kimutatása biztosítja. Specifikus terápia nincs, az aciklovir hatástalan. A fulminans EBV fertőzést túlélőkben antitesthiány szindróma alakul ki, B-sejt hiánnyal, a betegek életre szóló immunglobulin szubsztitúcióra szorulnak. Aplasticus anaemia is felléphet, de ez néha reverzibilis. A fatális EBV profilaxisa az érintett családtagok őssejt-transzplantációja még mielőtt EBV fertőzést kapnak. Ennek feltétele a kórkép felismerése, a génhiba azonosítása, és a családtagok (unokatestvérek is) molekuláris-genetikai szűrővizsgálata.

### **7.2.6. Krónikus mononucleosis**

### **7.2.6.1. A krónikus fáradékonyság szindróma (chronic fatigue syndrome, CFS).**

Sokáig krónikus mononucleosisként tartották számon, de ma már tudjuk, hogy az EBV fertőzésen kívül számos más infekció következménye is lehet. Patomechanizmusa nem ismert, általában immunreguláció-zavart tételeznek fel, de pszichés tényezők is szerepet játszanak a betegség kialakulásában. Az EBV fertőzésnek tulajdonított esetekben magas anti-VCA és anti-EA titert mutatnak ki, az anti-EBNA rendszerint hiányzik, illetve ha kimutatható, akkor alacsony titerű, és többnyire nem EBNA-1, hanem EBNA-2 specifikus.

A betegség hullámzó lefolyású, változatos panaszok együttese, objektivizálható eltérések nélkül. Évekig, néha több mint 10 évig tart, sohasem halálos. Általában fiatal felnőttek, ritkábban középkorúak betegsége, gyakoribb nőkben.

CDC definíciója szerinti fő kritériumok:

- a) határozott kezdetű, legalább egy éve perzisztáló vagy vissza-visszatérő fáradékonyság;
- b) egyéb kórismét az anamnézis, a fizikális vizsgálat és széleskörű laboratóriumi vizsgálatok alapján sem lehet felállítani.

Az ún. minor kritériumokat a következő panaszok közül legalább nyolc együttes jelenléte adja: gyakori hőemelkedés, mérsékelt toroklobosság, fájdalmas nyaki vagy axilláris nyirokcsomók, izomgyengeség, izomfájdalmak, mérsékelt testmozgást követő tartós fáradtság, visszatérő fejfájás, arthralgia, neuro-pszichés panaszok (neuralgia, depresszió, csökkent koncentrációképesség), alvászavar, a tünetegyüttes gyors kifejlődése, a korábbi fizikai és/vagy a szellemi teljesítőképesség 50 %-os csökkenése.

A betegségben szabálytalanul, 2-6 hetenként váltakoznak a rosszabb és szinte panaszmentes periódusok. A betegek gyakran kórházból kórházra járnak, az objektív tünetek és a kóros laboratóriumi eltérések hiánya miatt neurotikusnak tartják. Kezelésében legfontosabb a gondozás, a panaszokhoz igazodó enyhe fájdalomcsillapítók, antidepresszánsok adása. Ágynyugalom csak a legsúlyosabb periódusokban jön szóba, inkább a teljesítőképességéhez igazodó sok testmozgásra kell helyezni a hangsúlyt.

### **7. 2.6.2. A krónikus mononucleosis objektív szervi manifesztációkkal járó formája**

Ezek a kórformák igen ritkák. Elhúzódó lázas állapottal járó, recidiváló interstitialis pneumoniát, retinitist, idegrendszeri manifesztációkat írtak le. A betegek a hosszantartó, súlyos szervi betegségből is váratlanul gyógyulhatnak, majd hónapig tartó tünet és panaszmentes állapot után a tünetek azonos szervben, vagy máshol visszatérhetnek. Az EBV eredetet az igen magas antitest-titerek, és a szervi manifesztáció helyén kimutatható virális-

DNS igazolja. Néhány esetben kedvező terápiás hatást figyeltek meg aciklovir adásától, de az eddig ismert betegek többsége néhány éves recidiváló betegség után meghalt.

### 7.2.7. Polyclonalis B-sejtes lymphoma

Lényege az immunkontroll alól felszabaduló latensen fertőzött B-sejtek burjánzása. Elsősorban transzplantált betegekben (1-3 %-os gyakorisággal) lép fel, de előrehaladott AIDS-ben is előfordul. Az **AIDS betegek** B-sejtes lymphomáinak egyharmada, és csaknem minden központi idegrendszeri lymphoma EBV-t hordoz. A gyorsan progrediáló testüregi (pleurális, pericardiális, peritoneális) daganatok jelentős hányada (a Kaposi sarcoma mellett) szintén EBV pozitív. **Transzplantált betegekben** a masszív immunszuppresszió alatt, főleg a 30-90. nap között kell polyclonális B-sejtes lymphoma jelentkezésére számítani. Az EBV fertőzött sejtek származhatnak korábbi hordozásból, vagy donor eredetűek. A sejtproliferáció az esetek többségében a nyirokcsomókban, a csontvelőben kezdődik, de infiltrálhatják a belső szerveket (lép, máj, vese, tüdő, agy) is. A daganat sejtjei aktivált B-sejtek (HLA, CD21, CD23 expresszió), a polyclonalitást a felszíni immunglobin-receptor-molekulák eltérő szerkezete és az EBV-DNS vizsgálata igazolhatja: a különböző sejtekben eltérő hosszúságú a cirkuláris EBV-DNS recombinálódott szakasza.

A polyclonalis lymphoma rövidebb-hosszabb fennállás után monoclonalis daganatba mehet át: egy malignusan transzformálódott sejt túlnövi a polyclonalis daganatsejteket. A monoclonalis daganat tulajdonságai az endémiás Burkitt lymphomának felelnek meg.

A polyclonalis lymphoma regressziója érhető el az immunműködés helyreállításával. AIDS-ben HAART kezeléstől (l. 22.5.5.2.2. alfejezet) várható az immunrendszer működésének helyreállítása. Szerv-transzplantációban az immunszuppresszió megszüntetése jön szóba, de ez az átültetett szerv kilökődésének veszélyével jár. Csontvelő-transzplantáltakban, különösen donor eredetű daganatokban, megkísérelhető donor lymphocyták adása, melyek specifikus cytotoxikus T-sejt-választ közvetítenek.

### 7.2.8. EBV fertőzéssel kapcsolatos malignus daganatok

#### 7.2.8.1. Burkitt lymphoma

A Burkitt lymphoma (BL) kis differenciáltságú B-sejtes lymphoma, amely Afrika trópusi területein endémiás, a gyermekkori malignus daganatok közel felét teszi ki. Az endémiás BL

rendszerint 6-10 éves korban jelentkezik, többnyire az állkapocs környékéről indul ki. A daganat minden sejtjében kimutatható az EBV-DNS és az EBNA-1, de a látens fertőzésre jellemző egyéb antigének hiányoznak. A sejteken csökken a HLA proteinek kifejeződése, ez magyarázhatja a tumorsejtek NK sejttes cytotoxicitás iránti fokozott érzékenységét, mely az esetek egy részében a daganat spontán regresszióját eredményezi. Az endémiás BL-el szemben a világon mindenütt előforduló sporadikus BL, az immunhiányos betegek EBV-t hordozó daganatait leszámítva, EBV negatív, általában 15 éves kor felett jelentkezik, változatos lokalizációjú, és kevésbé reagál kemoterápiára, mint az EBV negatív daganat.

Mind az endémiás, mind a sporadikus BL-ra jellemző a 8-as kromoszóma disztális végének transzlokációja a 14-es (ritkábban a 2-es vagy 22-es) kromoszómára, amely fontos szerepet játszik a sejt malignus transzformációjában. Jelen tudásunk szerint az EBV annyiban segíti elő a transzformációt, hogy a sejteket fokozott szaporodásra készíti, így nagyobb a valószínűsége a természetes onkogén (myc) transzlokációjának a B-sejtekben aktív promotor régió területére. Endémiás BL-ban a csecsemőkori EBV fertőzés, és az adott területen holoendémiás malária járul hozzá az EBV elleni csökkent védekezőképességhez.

#### **7. 2.8.2. Nasopharyngealis carcinoma (NPC)**

A leggyakoribb tumor Dél-Kínában, de gyakran előfordul Észak- és Kelet-Afrikában is. Függetlenül a geográfiai eredettől, valamennyi anaplasticus NPC sejtben kimutatható az EBV-DNS és az EBNA-1. A betegek szérumában emelkedett anti-VCA, anti-EA-D és anti-EBNA szint mutatható ki, korai diagnózisban jól hasznosítható az anti-VCA-IgA megjelenése. Patomechanizmusa nem ismert, valószínű, hogy a garat basalis epithel valamilyen okból nem differenciálódó, latensen fertőzött sejtjeiből indul ki a daganat.

#### **7. 2.8.3. Egyéb malignus daganatok**

Számos más daganatos betegségben is felmerült az EBV közreműködő szerepe. Legtöbb bizonyíték a **Hodgkin lymphomával** kapcsolatban gyűlt össze. A betegek többségében emelkedett EBV specifikus antitestszint mérhető, az esetek 20-40 %-ában (főleg gyermekekben) az EBV genom és az EBNA-1 jelenléte kimutatható, főleg a Reed-Stenberg sejtekben. Különösen gyakori a kevert típusú daganatokban. Úgy látszik, hogy az EBV jelenléte nem befolyásolja a prognózist, mely azonos az EBV-t hordozó és EBV negatív daganatban.

### **7.3. CYTOMEGALOVÍRUS FERTŐZÉS**

A cytomegalovírus (CMV) a herpesvírusok családjába tartozó kórokozó, mely a fertőzött életkorától és immunállapotától függően különböző súlyosságú betegséget okozhat. Ép immunválaszú gyermekekben és felnőttekben tünetmentes fertőzést, vagy enyhe, magától gyógyuló mononucleosis szindrómát, az intrauterin életben azonban súlyos, maradványtünetekhez vezető congenitális CMV betegséget okoz. T-sejt defektussal járó immundeficienciákban egyike a legfontosabb opportunisták kórokozóinak, a primer fertőzés vagy reaktiváció életveszélyes infekcióhoz vezet.

### **7.3.1. Epidemiológia**

A CMV fertőzés bekövetkezhet transzplacentalisán, az anya primer vagy reaktiválódott (többnyire tünetmentes) infekciójából, vagy születés közben az anya hüvelyváladékában jelenlevő vírustól. Születés után a fertőzés forrása az esetek túlnyomó többségében tünetmentes vírushordozó, a kórokozó anyatejjel, nyállal, vizelettel ürül. Igen gyakori a vérrel, vérkészítményekkel és a szexuális kontaktussal történő fertőződés is. A széleskörű terjedési lehetőségek ellenére meglepő, hogy felnőttkor eléréséig csak 50 %-ra tehető az átfertőzöttség, és az egészséges felnőtt lakosságnak is csak kb. 80 %-a szeropozitív. Ez feltehetően azzal magyarázható, hogy a nyálban és egyéb szekréciókban, valamint a vérplazmában viszonylag alacsony a víruskoncentráció, a vérkészítményekben elsősorban a leukocyták hordozzák a vírust, melyeket, mint idegen sejteket, az ép immunválaszkészességű személyek T-sejtjei hamar felismerik és elpusztítják. A promiszkuítás és az intravénás drog használat növeli a fertőződés kockázatát, ebben a populációban a szeropozitívak aránya megközelítően 100 %.

### **7.3.2. Kórokozó**

A humán CMV a herpesvírusok családjába tartozó patogén, csak emberi sejteket fertőz. Genomja kettős fonatú DNS, amely mintegy 230 proteint kódol, köztük strukturális, a virion felépítésében részt vevő, és nem strukturális fehérjéket. A DNS nucleoprotein core-ba van burkolva, melyet matrix proteinek és a külső burok (envelope) vesz körül. A matrix fehérjék közül legfontosabb a phosphoprotein 65 (pp65), amely a cytotoxicus T-sejtek (Tc) legfontosabb célantigénje, az envelope fehérjék közül a glycoprotein B (gB), amely a vírust neutralizáló antitestek termeléséért felelős fő antigén. A nem strukturális fehérjék közül a vírus latens perzisztálása szempontjából jelentősek azok a proteinek (gp-US3, -US6, -US2 és -US11), amelyek gátolják az MHC I (HLA) kifejeződését a sejt felszínén. MHC I hiányában az intracellulárisan képződött vírus-antigének nem kerülnek bemutatásra a felismerő T-sejteknek (CD8+ Tc-sejtek), így nem alakul ki specifikus cytotoxicus



T-sejt válasz. Az MHC I csökkent kifejeződése elvileg érzékenyebbé tenné a sejtet a nem specifikus NK sejttes cytotoxicitás iránt, de a vírus olyan proteinek is kódol (pl. az UL40 gén terméke), amelyek ezt a hatást (NK sejttes felismerés) megakadályozzák. Mindez együttesen azt eredményezi, hogy a vírust latensen hordozó sejtek csökkent érzékenységet mutatnak mind a specifikus (Tc sejttes), mind a nem specifikus (NK sejttes) cytotoxicitásra. A vírus által kódolt nem strukturális fehérje a virális DNS polymerase és a phosphotransferase is. Utóbbi a ganciclovirt aktív monophospháttá alakítja, mely a vírus szaporodásához szükséges DNS polymeraset gátolja. Ez magyarázza, hogy a ganciclovir csak a CMV-vel fertőzött sejtekben hatékony gyógyszer.

A CMV specifikus sejt felszíni receptorát, melyhez kötődve behatol a sejtbe, még nem azonosították. Annak alapján, hogy számos sejtet képes megfertőzni, feltételezik, hogy az MHC I molekula. Endocytosis útján fertőzi a sejteket, leveti burkait, a DNS a sejt magba jutva replikálódik. A replikáló CMV nucleoprotein aggregátumok alkotják a nagy nuclearis zárványtesteket, melyek a fertőzött sejtre igen jellemzőek, könnyen felismerhetők.

### 7.3.3. Patomechanizmus

A CMV életre szóló latens fertőzést okoz. A vírus számos szövetben, így a vese epitheliumban, a pulmonalis secretumban kimutatható, megtalálható a csontvelői progenitor-sejtekben, a CD34+ haematopoieticus őssejtekben, a keringő monocytákban és granulocytákban, a vascularis endothelsejtekben. Utóbbi felveti annak a lehetőségét, hogy vascularis gyulladást okozva kofaktor szerepe lehet az atherosclerosis kialakulásában, és bizonyítékok szólnak emellett, hogy a coronaria műtétek után fellépő restenosisban is.

A **latens perzisztálás** nem okoz sejtproliferációt, immortalizációt, a sejt aktivitását, növekedést, érését inkább gátolja, mint serkenti. A CMV nem onkogen, immundeficiens betegekben sem kapcsolódik tumorképződéshez. A latens vírus időnként (ismeretlen okból) reaktiválódik, szaporodik (produktív infekció, cytolysis), újabb sejteket fertőz, illetve a váladékokkal kiürülve fogékony személyeket megfertőzhet. A **reaktiválódás** első jele az igen korai antigén (immediated early antigen: IEA) megjelenése, mely leginkább a keringő leukocytákban mutatható ki. A reaktiválódás rendszerint nem okoz klinikai tüneteket, a vírust produkáló sejteket az immunválasz (az IEA és a matrix proteinek, elsősorban a pp65 elleni specifikus Tc sejtek) elpusztítja. Ép immunválaszkésztségű személyekben a primer fertőzés is ritkán okoz komolyabb betegséget. T-sejtek hiányában vagy elégtelen működésük esetén azonban mind a primer infekció, mind a reaktiváció súlyos károsodáshoz vezet.

### 7.3.4. Klinikum

### 7.3.4.1. CMV fertőzés ép immunválaszú személyekben (CMV mononucleosis)

A primer CMV fertőzés az esetek többségében tünetmentes, vagy lázzal, generalizált lymphadenopathiával, relatív lymphocytosissal járó mononucleosis szindrómát okoz. A mononucleosis szindróma gyermekkorban kb. 5 %-ban, fiatal felnőttkorban 15-20 %-ban, 25 éves kor felett 40-45 %-ban CMV fertőzés. A láz rendszerint mérsékelt, inkább az elhúzódó, 9-35 napig tartó subfebrilitás jellemző, különösen gyermekkorban. Nem gyakori a jelentős nyirokcsomóduzzanat és a hepato-splenomegalia, bár rendszeres a mérsékelt májenzim emelkedés. Icterus igen ritka. Az EBV fertőzésre jellemző ampicillin rash CMV mononucleosisban is előfordul. Tonsillitis, pharyngitis nem jellemző a CMV mononucleosisra. A vérképben atipusos mononuclearis sejtek megjelenhetnek, ezek aktivált T-sejtek. Az EBV fertőzéshez hasonlóan a CD4/CD8 arány megfordul, a CD8+ T-sejtek túlsúlyával. Heterophil antitestek nem mutathatók ki. A vizeletben az esetek 80 %-ában már korán megtalálhatók a cytomegaliás zárványtestek. A CMV specifikus antitestek a betegség első két hetében csak 50-60 %-ban mutathatók ki, a 4-7. héten már 100 %-ban, és ekkor mérhető a legmagasabb ellenanyag-titerek.

**Szövődmények** ritkák. Ép immunválaszú személyekben is előfordulhat *interstitialis pneumonia*, de ilyenkor spontán gyógyulásra lehet számítani. Enyhe hepatitis igen gyakori, esetenként a láz, hányás kíséretében jelentkező óriássejtes, *granulomatosus hepatitis* a CMV fertőzés egyetlen manifesztációja lehet. Szintén maradvány nélkül gyógyul. Idegrendszeri szövődmények közül *Guillain-Barré szindrómáról* (GBS) számoltak be, egy felmérésben GBS esetén közel 10 %-ban igazoltak CMV fertőzést. A teljes gyógyulás legtöbb esetben 3 hónapot vett igénybe. A mozgató és érző idegek gyengeségével járó igen ritka CMV *meningoencephalitis* rendszerint igen erős fejfájás, fotofóbia vezet be. A liquorban mérsékelt lymphocytá szaporulat található, a diagnózist a CMV-DNS kimutatása igazolja. *Thrombocytopenia* a congenitalis CMV-ben rendszeres, de nem ritka újszülöttkorban, vértranszfúzió során szerzett CMV fertőzésben sem.

Ép immunválaszú személyekben a CMV mononucleosis spontán gyógyul, antivirális terápiát nem igényel, egyedül CMV meningoencephalitisben jön szóba ganciclovir kezelés.

### 7.3.4.2. Congenitalis CMV fertőzés

A congenitalis CMV fertőzés az esetek 10 %-ában jár már az újszülöttben észlehető klinikai tünetekkel. Jellemző a hepato-splenomegalia, kifejezett icterus, thrombocytopeniás purpura, nem ritka a súlyos bakteriális sepsisre utaló klinikai kép. Néha már újszülöttkorban feltűnő a microcephalia, chrorioretinitis. Később válik felismerhetővé a súlyos halláskárosodás és a mentális retardáció, mely a születéskor tünetmentes csecsemőkben is kialakulhat. (Részletesen lásd 23.2.3. *alfejezet*)

#### 7.3.4.3. CMV betegség immunhiány állapotokban

A CMV infekció elleni védekezés ép T-sejt működéshez kötött, T-sejt hiányban a CMV az egyik leggyakoribb opportunistá kórokozó. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy súlyos CMV betegségekre csak jelentős T-sejt deficienciában kell számítani. Veleszületett **súlyos kombinált immundefektusban** a maternális antitestek (ha az anya szeropozitív) kb. 6 hónapig védelmet nyújthatnak a CMV fertőzés ellen, és mivel ezek a gyermekek rendszerint fiatal csecsemőkorban meghalnak, ritka a CMV infekció. A primer CMV fertőzés mindig életveszélyes, a halál oka rendszerint haemorrhagiás pneumonitis, de számos szervben kimutatható a CMV disszemináció.

**Csontvelő-transzplantációban** a CMV az egyik leggyakoribb, halálhoz vezető infekciós szövődmény. Legveszélyeztetettebbek a szeronegatív recipiensek, ha szeropozitív donortól kapnak őssejteket, vagy vérkészítményeket, de szeropozitív személyekben is jelentkezhet CMV betegség saját vagy donor eredetű, latensen fertőzött sejtekben reaktiválódott vírustól. A betegsége a neutropenia megszűnése után kell számítani, leginkább a 30-120. posttranszplantációs nap között. Leggyakoribb manifesztáció az *interstitialis pneumonia*. Jellemzője a rapid kezdet, nonproduktív köhögés, progresszív dyspnoe, hypoxia. A betegek gépi lélegeztetésre szorulnak, a letalitás így is 80-85 %, mely kóroki terápiával 45-65 %-ra csökkenthető. A CMV pneumonitis a súlyos graft versus host betegség (GVHD) gyakoriságát is növeli. A csontvelő-transzplantáltakban nem ritka a CMV *colitis* sem, mely görcsös hasi fájdalommal, véres hasmenéssel jelentkezik. A GVHD okozta, valamint a pseudomembranosus colitistól (*Clostridium difficile*) rendszerint csak rectoscopia és biopsia segítségével különíthető el. A CMV *hepatitist* is okozhat, de az nem jár olyan súlyos következményekkel, mint máj-transzplantáltakban.

**Szerv-transzplantációkban** a korai rejectiót gátló masszív **immunszuppresszió** idején léphet fel CMV betegség, itt is a szeronegatív recipiens, szeropozitív donor párosítás a legkockázatosabb. Az immunszuppresszív szerek közül a cyclophosphamid és az azathioprin

önmagában is növeli a CMV reaktiválódás kockázatát, míg a szteroid önmagában nem okoz reaktivációt, de pl. azathioprinnal együtt adva szinergista hatású. A cyclosporin és a tarcolimus sem okoz reaktivációt önmagában, de szintén szinergista más immunszuppresszív szerrel. AZ OKT-3 önmagában növeli a CMV betegség kockázatát, hepatitishez és disszeminált CMV betegséghez vezethet.

**Máj-transzplantáltakban** az első 100 napban a CMV *hepatitis* a halálozás vezető oka. Tünetei: elhúzódó láz, icterus, emelkedett májenzim értékek, májelégtelenség. A klinikai kép alapján nehezen különíthető el a rejectiotól. Májbiopsziát kell végezni az elkülönítésre, mivel rejectio esetén növelni kell az immunszuppressziót, míg CMV hepatitis esetén csökkenteni, és azonnal antivirális kezelést kell kezdeni.

**Vese-transzplantációban** kisebb a CMV okozta halálozás. A transzplantáltak kb. 10 %-ában lép fel *CMV szindróma*: több mint két napig tartó megmagyarázhatatlan láz, rossz közérzet, neutrophilszám csökkenés. Ehhez többnyire lymphocytosis, hepatosplenomegalia, esetenként myalgia, arthralgia társul. Vese-transzplantáltakban ritka a *pneumonitis*, azonban számítani kell rá, letalitása közel 50 %, de a ganciclovir kezelés általában hatásos. Klinikailag jelentős hepatitis is lényegesen ritkább, mint más transzplantációkban.

**HIV fertőzöttekben** a CMV betegség a korábbi látens hordozás reaktiválódásából származik, rendszerint akkor, amikor a CD4+ sejtek száma 100/μl alá csökken. Előrehaladott AIDS stádiumban 85 %-ban fordul elő. Leggyakoribb manifesztáció a *retinitis*, mely vaksághoz vezet. Nem ritka az intestinális multiplex ulceráció, valamint az idegrendszeri manifesztációk, leggyakrabban polyradiculo-myelitis. (A kórképek részletes leírását és terápiáját lásd 22.5.6.1.2. *alfejezetben*)

### 7.3.5. Diagnózis

A CMV betegségeket klinikai tünetek alapján ritkán lehet elkülöníteni a más etiológiájú kórképektől, a diagnózis a laboratóriumi vizsgálatokon alapul.

A vírus-szerológiai vizsgálatok elsősorban az átvészeltég bizonyítására használhatók, a CMV-specifikus IgG osztályú antitestek kimutatása egyúttal a hordozó állapotot is igazolja. CMV mononucleosisban (primer fertőzés) az IgM osztályú antitest pozitivitás igazolhatja az etiológiát, de ismételt vizsgálatra lehet szükség, mert az antitestek megjelenése a klinikai tüneteket néha több hetes késéssel követi. IgG osztályú antitestek ritkán mérhetőek a fertőzést követő első négy hétben. Congenitális CMV-ben is előfordul, hogy a köldökvérben nem

mutathatók ki ellenanyagok, megjelenésük után az IgM antitestek tartósan, hónapokig perzisztálnak. Immundeficiens állapotokban nagyon fontos a korai diagnózis, ebben a szerológiai vizsgálatok nem nyújtanak segítséget.

Primer CMV fertőzésben a vizeletben hetekig-hónapokig ürülnek a nagy intranuclearis zárványokat hordozó sejtek, vizsgálatuk különösen újszülöttekben, congenitalis infekció igazolásában hasznos.

A vírus tenyésztése human fibroblast kultúrában heteket vesz igénybe, a klinikai gyakorlatban nem használják. Immundeficiens betegek CMV infekciójának igazolása a vírus szaporodására jellemző antigének megjelenésével, vagy a CMV-DNS vizsgálatával történik. Igen hasznos az IEA vizsgálata monoclonalis antitestekkel a granulocytákban: 100.000 granulocytában 1-2 IEA pozitív sejt már vírusszaporodást igazol. Újabbán a CMV-DNS kimutatását helyezik előtérbe, mely még szenzitívebb módszer: PCR technikával az IEA-t vagy a DNS-polymerase-t kódoló szakaszt sokszorosítják. A vírusszaporodás 7-10 nappal megelőzi a klinikai manifesztációt, így kimutatásával korai terápiára, a súlyos betegség kialakulásának megelőzésére van lehetőség. Transzplantáltakban a fokozott kockázattal járó időszakban heti két alkalommal végeznek ilyen vizsgálatot.

### **7.3.6. Terápia**

Ép immunválasz mellett antivirális terápia nem indokolt, congenitális fertőzésben hatása kérdéses. Immundeficiens betegek CMV betegségeinek kezelésére és profilaxisára három antivirális szer áll rendelkezésre, a ganciclovir, a foscarnet és a cidofovir. Mindhárom a DNS polymerase-t gátolja. Újabb készítmények a valacyclovir és a fomivirsin, melyeket egyelőre csak a CMV retinitis kezelésében alkalmaznak, utóbbit lokálisan.

A ganciclovir nucleosid analog, a CMV DNS polymerase-t gátolja, a fertőzött sejtekben az aktív molekula magas koncentrációt ér el és lassan ürül ki. Terápiás dózisa 12 óránként 5 mg/ttkg (1 órás infúzióban) 2-3 hétig, majd fenntartó kezelés (5 mg/ttkg/nap). Fő mellékhatása: myeloszuppressió.

A foscarnet nem nucleosid analóg, a DNS-polymerase-t szintén gátolja, direkt kötődik az enzimhez. Ganciclovir rezisztencia vagy intolerancia esetén használják, CMV retinitisben ganciclovirrel együtt adják. Adagja napi 180 mg/ttkg 2 vagy 3 egyenlő részben, lassú infúzióban. Nephrotoxikus szer.

A cidofovir hosszú felezési idejű, heti egyszeri adás elegendő (5 mg/ttkg iv, előtte 2 g orális probenecid adandó). Hat a ganciclovir rezisztens mutánsok többségére. Mellékhatása: renalis tubularis sejtek irreverzibilis károsodását okozhatja. Főleg ganciclovir rezisztens retinitisben használják.

Pneumonitisben javítja a túlélés esélyét, ha a ganciclovir kezelést CMV specifikus antitest adásával egészítik ki, 16 nap alatt 16 ml/ttkg összdózisban 2 vagy 4 naponként adva.

### 7.3.7. Megelőzés

Szeronegatív recipiensekben csökkenti a CMV fertőződés kockázatát, ha csak szeronegatív vérkészítményt kapnak, szeropozitív vért és thrombocytát csak leukocyta-mentesítve (szűrés) szabad adni. Ha választási lehetőség van, donorként szeronegatív személyt kell választani.

Az antivirális profilaxis immundeficiens személyek CMV betegségének megelőzésében igen hasznos. Természetesen leghatékonyabb az immunrendszer működésének mielőbbi helyreállítása (lásd HIV-fertőzöttek HAART kezelése).

Tartós ganciclovir profilaxis az életveszélyes CMV betegség előfordulását transzplantált betegekben 1 %-ra csökkenti. Megközelíti e kedvező hatást a reaktiváció első jelenél alkalmazott korai kezelés (pre-emptív terápia) is. Veszélyeztetett személyekben (post-transzplantáció, HIV-fertőzés) profilaxisra vagy fenntartó kezelésre az orális ganciclovir is hatásos lehet. Bár biológiai hasznosítása lényegesen rosszabb, mint az iv. készítményé, ezért nagyobb dózisokra ( felnőttekben napi 3 x 1000 mg) van szükség, de nincs szükség iv. kezelésre, kevesebb a mellékhatása, és lényegesen olcsóbb. AIDS-ben, retinitis esetén, fenntartó kezelésre a szembe ganciclovirt lassan felszabadító eszközt ültetnek be. Az implantátum, orális ganciclovir kezeléssel együtt alkalmazva, a másik szem fertőződésének kockázatát jelentősen csökkenti.

Hatékony védőoltás jelenleg még nem áll rendelkezésre. A veszélyeztetett, szeronegatív transzplantáltak passzív profilaxisára CMV-specifikus immunglobulin adása szóba jön, de az eredmények ellentmondóak. Aktív immunizálás célja a fertőződés megelőzése és celluláris immunitás biztosítása lenne. Az eddig rendelkezésre álló élő, attenuált oltóanyag nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Jelenleg biztató kísérletek folynak géntechnológiával előállított élő oltóanyagokkal: canarypox vírus genomjába human CMV gB és pp65 fehérjéjét kódoló génszakaszt építettek be, és az így készült oltóanyaggal hatékony neutralizáló antitest és cytotoxicus T-sejt választ sikerült kiváltani.

**Ajánlott irodalom**

Swartz, MN: Lymphadenitis and Lymphangitis. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition. Ed.: Mandel, GL, Bennett, JL, Dolin, R. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000. pp 1066-1072.

Timár L: Mononucleosis infectiosa gyermekkorban. Az Epstein-Barr-vírus fertőzések. Medicina, Budapest, 1992.

MacKnight, JM (kommentár: Timár L): Mononucleosis infectiosa. A sportolás újrakezdésének feltételei. Orvostovábbképző Szemle 2002; 9 (7): 119-127.

Fukuda, K, Staus, SE, Hickie I: The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study group. Ann Intern Med. 1994; 121: 953-959.

Crumpacker CS: Cytomegalovirus. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Edition. Ed.: Mandel, GL, Bennett, JL, Dolin, R. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000. pp 1586-1597.

Pass RF (kommentár: Mészner Zs): Cytomegalovirus-fertőzés. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2002; 7 (4): 174-184.

Gönczöl É: Cytomegalovirus okozta betegségek elleni vaccinatio. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2002; 9 (1): 13-19.

### 7. 1./1. táblázat Regionalis lymphadenitisek kórokozói

#### Baktériumok:

<i>Staphylococcus aureus</i>	(Regionalis suppurativ lymphadenitis)
Streptococcusok (A vagy B csoport)	(Regionalis suppurativ lymphadenitis)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	(Diphtheria. Nyaki lymphadenitis)
Peptostreptococcusok, <i>Prevotella melaninogenica</i>	(Fusospirochetosis. Nyaki)
Mycobacterium ( <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. BCG</i> stb)	(Nyaki, axillaris)
<i>Treponema pallidum</i>	(Syphilis. Inguinalis)
<i>Haemophilus ducrey</i>	(Chancroid. Inguinalis)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	(Lymphogranuloma venereum. Inguinalis)
<i>Yersinia pestis</i>	(Bubopestis. Főleg inguinalis)
<i>Francisella tularensis</i>	(Tularemia. Regionalis, gyakran ulceroglandularis)
<i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Spirillum minus</i>	(Patkányharapási láz. Regionalis ulceroglandularis)
<i>Bacillus anthracis</i>	(Anthrax. Regionalis, leggyakrabban axillaris)
<i>Listeria monocytogenes</i>	(Oculoglandularis listeriosis)
<i>Burkholderia mallei</i> és <i>pseudomallei</i>	(Malleus, melioidosis. Regionalis)
<i>Bartonella henselae</i>	(Macskakarmolás betegség. Regionalis)
<i>Rickettsia tsutsugamusi</i> , <i>R. akari</i>	(Bozót typhus, rickettsia himlő. Regionalis)
<i>Rickettsia conori</i>	(Boutonneuse láz. Regionalis ulceroglandularis)
<i>Rickettsia slovaca</i>	(TIBOLA. Hátsó nyaki)

Gombák:	<i>Candida</i> spp.	(ritkán, csak immundeficiens betegekben)
	<i>Aspergillus</i> spp	(AIDS, neutropenia, krónikus granulomatosis talaján)
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	(Histoplasmosis. Regionalis)
	<i>Coccidioides immitis</i>	(Coccidiomycosis. Regionalis)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	(Cryptococcosis. Regionalis)

Vírusok:	<i>Herpes simplex</i> (HSV-2)	(Genitalis herpes. Inguinalis)
	<i>Adenovírusok</i>	(Pharyngoconjunctivalis láz, keratoconjunctivitis epidemica. Oculoglandularis)

Protozoonok:	<i>Trypanosoma brucei</i>	(Álomkór. Regionalis)
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	(Chagas betegség. Oculoglandularis)

Férgék:	<i>Loa loa</i>	(Loiasis. Inguinalis)
	<i>Onchocerca volvulus</i>	(Onchocerciasis. Inguinalis, ritkán oculoglandularis)



7.1./2. táblázat: **Generalizált lymphadenopathiával járó szisztémás fertőzések**

Bakteriális infekciók: Miliaris tuberculosis

Brucellosis

Leptospirosis

Szekunder syphilis

Chancroid (Ulcus molle)

Typhus abdominalis

Lymphogranuloma venereum

Bozót typhus

Protozoon fertőzések: Toxoplasmosis

Leishmaniasis (Kala azar)

Álomkór

Chagas betegség

Gomba-fertőzések: Histoplasmosis

Cryptococcosis

Vírus infekciók: Mononucleosis infectiosa

Cytomegalovírus fertőzés

HIV fertőzés

Kanyaró

Rubeola

Dengue láz

West Nile láz

Lassa láz

Helminthiasisok: Filariasis

*7. 2./1 táblázat: A mononucleosis infectiosa típusos klinikai képe*

1. Jellegzetes tünetegyüttes: láz, torokelváltozás, lymphadenopathia,  
hepatomegalia, splenomegalia, (gyógyszer-exanthema)
2. Mononucleosisos vérkép: abszolút lymphomonocytosis  
mononuclearis sejtek száma  $\geq 5 \times 10^9/l$ ,  
atipusos mononuclearis sejtek aránya  $\geq 10\%$
3. Heterophil antitest pozitívitas (Paul-Bunnell-Davidson reakció,  
Monospot, Monosticon, IM-teszt)

7. 2./2 táblázat: Az EBV fertőzésre jellemző specifikus antitestek

Kórképek	anti-VCA			anti-EA		anti-EBNA
	IgM	IgG	IgA	-D	-R	
Egészséges szeronegatív	-	-	-	-	-	-
Akut IM	+	↑	+	+	-	-
Reconvalescens IM	-	↑	-	±	+	-
Egészséges szeropozitív	-	+	-	-	-	+
Fatális mononucleosis	±	±	±	±	-	-
Krónikus mononucleosis (CFS)	-	↑	±	- v. ↑	↑	- v. ↓
B-sejtes lymphoma	-	↑	-	-	±	+
Burkitt lymphoma	-	↑	-	-	+	+
Nasopharyngealis carcinoma	-	+	↑	+	-	+

**Ábrák szövege:**

7.2/1 ábra. Mononucleosisos beteg jellegzetes ampicillin kiütése