

Dr. Pintér Zoltán orvos alezredes, **dr. Molnár Lajos** orvos őrnagy,
dr. Kósa Zsuzsanna,
dr. Simon Miklós orvos alezredes, az orvostudományok kandidátusa

Egészséges fiatal felnőttek cytomegalovírus mononucleosisáról

A szerzők előzőleg egészséges nyolc fiatal felnőttön észlelt cytomegalovírus eredetű mononucleosis eseteiben klinikailag jellemző volt a tartós, magas láz, a jó közérzet, a hepato- splenomegalia, az abszolút és relatív lymphocytosis, az atypusos lymphocyták megszorodása. Serologiatlanul igazolta a diagnózist a cytomegalovírus elleni IgM kimutatása és a specifikus komplementkötési reakció titerének kórjelző emelkedése, a negatív Paul-Bunnell reactio és az Epstein-Barr vírus elleni IgM hiánya mellett. Felhívják a figyelmet a betegség katonai jelentőségére.

A cytomegaliaát pathologiai és klinikai ismeretek alapján évtizedekig az újszülöttek és csecsemők congenitalis betegségének tartották. A vírus izolálása és a serologia derítette ki, hogy a vírus emberen és állatokon nagyon elterjedt, fajspecifikus és polyorganotrop tulajdonságú; legtöbbször latens, ritkábban akut vagy reaktivált infekciót okoz. A vírus ürül a vizelettel, nyállal, tejjel, spermával, a cervix uteri váladékával, átvihető vértranszfúzióval is. Behatolási kapuja a száj és az orr-garat nyálkahártyája, ahonnan a vérbe kerül. A terhesség alatti infekció diaplacentaris úton az organogenesis folyamatában élénken szaporodó sejteket és fejlődő szervrendszereket többé-kevésbé károsíthatja, a magzat elhalását, vagy embriopathiát, de tünetmentes hordozást és a csecsemőkorban manifesztálódó megbetegedéseket okozhat, amelyek elsősorban a központi idegrendszert, a májat és epeutakat, a haemopoetikus szerveket érintik. A részleteket illetően utalunk az irodalomra (1). Új felismerés volt az, hogy főleg a cellularis immunreaktivitás zavarával járó betegségekben (maligományok, leukaemia stb.), terápiás immunosuppressio alatt (pl. szervátültetések során) a latens fertőzés reaktiválódhat és súlyos disseminált infekciót okozhat. A szív-műtétek során végzett vértranszfúziók után a mononucleosis infectiosához hasonló postperfusio-syndroma előfordulását írták le.

Elsőként *Klemola és Kääriäinen* (2) közölték, hogy „cytomegalovírus lehet az oka egy mononucleosis infectiosának látszó betegségnek egészséges felnőttek között”. Megfigyeléseiket *Jordan és mtsai* (3), *Wobser és mtsai* (4.),

Heni és mtsai (5.) és sokan mások is megerősítették. Hazánkban *Váci és mtsai* (6.), *Gönczöl* (7.), ill. *Balogh* (8) érdeme, hogy a cytomegalovírus (CMV) és az általa — felnőtt korban — okozott betegség megjelenési formáira felhívták a virológusok és a klinikusok figyelmét. Egy cytomegalovírus mononucleosisban (CMVm) szenvedő felnőtt beteg kóresetét 1975-ben — hazánkban elsőként — *Winkler és mtsa* (9.) közölte. *Binder és mtsai* (10.) 1977-ben Egerben számoltak be 15 különböző korú felnőtt CMV-infekció okozta betegségének klinikai tüneteiről és laboratóriumi vizsgálati eredményeiről.

Az irodalom szerint a CVMm-ra jellemző a hetekig tartó, legtöbbször magas láz, egyes esetekben a hepato- splenomegalia és kis nyirokcsomóduzzanatok a nyakon. A vérképben abszolút és relatív lymphocytosis, atypusos lymphocytaszaporulat, a serumban a transaminase aktivitás, és a thymol turbiditas fokozódása található. A mononucleosis infectiosával szemben legtöbbször hiányzik a pharyngitis és igen gyakran az exsudatív tonsillitis (11., 12.), a nagyobb nyirokcsomó-duzzanat; a Paul-Bunnell-reakció a betegség alatt és után negatív. Fél szintetikus penicillin készítmények rubeoliformis vagy morbilliformis kiütést okozhatnak (13). A kórlefoiyás alatt myocarditis, Guillain-Barré syndroma, polyneuritis, pneumonia, thrombocytopeniás purpura is kialakulhat (5). A prognosis általában jó, a betegség spontán gyógyul, haláleseteket (myocarditis) azonban leírtak (12.). Az aetiologiai diagnosist bizonyítja a cytomegalovírus elleni IgM és IgA antitestek 1:64-et meghaladó titerre, a komplementkötési reakcióval kimutatott seroconversio, vagy titerének négyszeresre való emelkedése esetleg a CMV izolálása a vizeletből. A fertőzés gyógyulása után az IgM és IgA antitestek rövidesen és teljesen eltűnnek a serumból. A florid infekció legjobb bizonyítéka a komplementkötési reakcióval kimutatott seroconversio, és annak négyszeres titeremelkedése. Reaktivációs megbetegedésben nem emelkedik ennyire a komplementkötési reakció titerre. A vírusizolálás ritkán sikerül, mert a vizeletben a vírus szobahőmérsékleten órák alatt inaktiválódik, de mélyhűtésben nem. Hazánkban a serologiai vizsgálatokat az Országos Közegészségügyi Intézet végzi (14.).

Mínthogy katonakorú fiatalok között a mononucleosis infectiosa nem ritka betegség, indokoltnak tartottuk a CVMm-sal kapcsolatos tapasztalatainkat közölni.

Beteganyag

A nyolc férfibeteget 1975. október és 1978. január között ápoltuk osztályunkon. Előzőleg valamennyi egészséges volt; vértranszfúziót nem kaptak. Megbetegedésük idején — kettő kivételével — közösségben éltek. Átlagos életkoruk 23,5 év.

Klinikai kép

A kórházi felvétel előtt — prodromumként — főfájás 5, izomfájdalmak 4, nátha 3, szédülés 3 esetben fordult elő. Egy beteget mononucleosis infectiosával, hetet pedig a prodromalis panaszok különböző kombinációja miatt, továbbá bronchitis, status febrilis diagnossissal, ill. meningitis gyanújával utaltak be.

A felvételkor minden beteg jó általános állapotban volt. Hét beteg hőmérséklete 37,7—39 °C között, egyé pedig 37,1 °C volt. A pulzus megfelelt a hőmérsékletnek, a vérnyomás normális volt. A torokban mérsékelt hyperaemiát három, kifejezettebbet két betegen találtunk, torokpanaszok nélkül. Nyirokcsomó-nagyobbodás csak egy betegen volt észlelhető. Három esetben accidentalis systoles zörejt hallottunk a szív felett, egy betegnek voltak

KLINIKAI TŰNETEK

Tünetek	A betegek sorszáma							
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Hidegrázás			+					
Láz	max. °C	?	39	40	39	38	39	39
	tartama (nap)	14	6	40	10	18	23	32
Máj >	felvételtkor	+		+	+		+	+
	később	+	+	+	+	+	+	+
Lép >	felvételtkor						+	
	később	+	+	+	+	+	+	+
Torok hyperaemia		++	+			++	+	+
Ascidentalis systoles zöreje	+			+			+	
Egy-egy extrasystole					+			

extrasystolái. A tüdő hallgatósági lelete normális volt. Elérhető májat öt esetben, lépnagyobbodást egy esetben tapintottunk.

A felvételi diagnózis az osztályon egy esetben mononucleosis infectiosa, egyben meningitis gyanúja, egyben hepatosplenomegaliával járó lázas állapot, a többiben vírusos légúti hurut volt; az utolsó beteget már CMVm diagnosissal vettük fel a beteg által vezetett 11 napos lázgörbe jellege, a jó közérzet és negatív fizikális lelet alapján.

A kórlefolytás során észlelték közül a következők érdemelnek említést.

A lázas napok száma — a felvétel előtt és a kórházban együttesen — általában 20 (6—40) volt. A lázas időszak két részre volt osztható: magas febris continua —, és a spontán bekövetkező 1 hetes lysis szakaszára. Hét betegnek, főleg délután, volt 38—40 °C láza, egy pedig mindvégig csak subfebrilis volt. A magas láz ellenére, amelyet a napi 2—3 tbl. Algopyrin, ill. Kalmopyrin remittálóvá-intermittálóvá deformált, a betegek a fej- és izomfájdalmak mellett sem érezték magukat súlyos betegnek („... ha lázam nem lenne, nem lennék beteg”).

II. táblázat

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYE

Betegek száma	Fehér-vérsejt	Eo. % Sejt	Lymphocytia %			SGPT	SGOT	Thymol turbiditás E	Paul-Bunnell reakció	EBV- ellenes IgM	CMV-komplementkötési reakció		
			napon								napon		
			01—19.	20—39.	40—						01—19.	20—39.	40—
1	8 600	2	71	42	—	4	2,8	neg.	neg.	pos.	—	1:128	—
	7 800	2	7	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6 100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	6 500	0	46	59	40	65	37	neg.	neg.	pos.	—	1:64	—
	6 300	5	—	—	—	36	21	—	—	—	—	—	—
	8 000	6	2	12	7	15	14	—	—	—	—	—	—
3	3 200	3	46	91	68	12	10	neg.	neg.	—	1:4	1:128	1:256
	7 900	3	0	76	34	—	—	—	—	—	—	—	—
	12 000	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	6 000	0	56	83	39	12	10	neg.	neg.	pos.	1:4	1:32	—
	5 000	2	8	38	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	5 000	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	7 700	5	35	77	63	17	21	neg.	neg.	pos.	1:16	—	1:128
	4 900	3	20	64	34	25	29	neg.	neg.	—	—	—	—
	6 000	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	7 100	6	58	73	43	141	77	neg.	neg.	pos.	1:128	1:512	1:256
	7 900	2	24	6	4	92	34	neg.	neg.	pos.	1:128	1:512	1:256
	4 500	0	—	—	—	60	28	—	—	—	—	—	—
7	4 000	2	78	78	59	86	52	neg.	kétes	pos.	1:64	1:512	—
	4 100	6	3	24	4	97	49	neg.	neg.	pos.	1:64	1:512	—
	3 700	5	—	—	—	30	13	—	—	—	—	—	—
8	5 000	2	61	88	56	71	30	neg.	neg.	pos.	1:4	1:128	—
	6 200	4	3	0	0	109	44	neg.	neg.	pos.	1:4	1:128	—
	4 800	0	—	—	—	47	22	—	—	—	—	—	—

A fizikális lelet a felvételihez képest annyit változott, hogy minden beteg mája és lépe közepes mértékben megnagyobbodott. Egy betegünkön a Semicillin kezelés 6., a betegség 17. napján urticaria lépett fel, amely antihistamin kezelésre megszűnt. Egy másik betegünk a 11. napon — 3 napos Kalmopyrin terápia után — mindössze 2 órán át tartó és a gyógyszer elvonására megszűnő szemhéj-oedemát kapott.

A magas és tartós lázzal járó állapot miatt, a szükségesnek vélt diagnosztikai vizsgálatok elindítása után, minthogy kezdetben bakteriális betegséget biztosan kizárni nem tudtunk —, az első két beteget kivéve — két esetben Tetran B, egy esetben Sumetrolim, egyben Vibramycin, egyben Chlorocid, Semicillin, Gentamycin és egyben Penicillin, Tetran, Vibramycin terápiát alkalmaztunk, részben kombinációban, részben egymás után, 4—5 napos váltással. Egyik antibioticum vagy kombináció sem befolyásolta a lázmenetet. A tüneti kezelés lázcsillapítókból, Polyvitaplexből, szükség esetén enyhe nyugtatókból állott. Három beteg Conferont, ill. Ferrlecitet kapott a csökkent, ill. alacsony serum-vasszint miatt.

A betegek tartós, magas láza, a hepato-splenomegalia számos betegség gyanúját vetette fel (typhus abdominalis, brucellosis, mononucleosis infectiosa, hepatitis infectiosa, toxoplasmosis, trichinellosis, pyelonephritis, leukaemia, immunopathológiai kórképek), ami olyan kiterjedt vizsgálatokra kényszerített, amelyeket az „ismeretlen eredetű tartós láz” minden esetében — még jó általános állapot és közérzet mellett is — el kellett végeznünk.

Laboratóriumi vizsgálati eredmények

A számos laboratóriumi vizsgálat közül a fent felsorolt kórképekre irányuló vizsgálataink a diagnosishoz nem vittek közelebb. A vérséjtsülyedés egyetlen esetben volt csak gyorsult (17 mm/1 h). A fehérvérsejtszám nem volt jellegzetes, egy esetet kivéve bakteriális infekció ellen szólt. Öt beteg észleltünk 5—8%-os eosinophil-sejtszámot. Két betegünk serum-vasszintje — a 3 vizsgált közül — a normális alatt volt. A lymphocyták aránya — sorozatosan vizsgálva — minden betegen legalább egyszer 59—91% volt, 7 esetben a 20—39. nap között érte el maximumát; az atypusos lymphocyták aránya valamennyi vizsgálat során 7 és 76% között volt, kivéve a 8. számú beteget, akinél egyszer volt csak 3%; ezen sejtek maximális arányát is a 20—39. nap között észleltük, kivéve az 1. és 6. számú beteget, akiknél az 1—19. nap között. A serum transaminase aktivitás enyhe vagy mérsékelt fokozódása 5, fokozott thymol turbiditas 6 esetben fordult elő. A többi rutin laboratóriumi vizsgálatok (VDRL, vizelet, serumfehérje, vesefunkciók, mellkas rtg. felvétel, EKG, féregpete stb.) normális, ill. negatív eredménnyel végződtek.

A tartós láz, a hepato-splenomegalia, a lymphocyták számának alakulása, a májsejt-laesiora utaló leletek — a tonsillitis és nagyobb lymphadenopathia hiánya, az ismételten negatív Paul—Bunnell reakció és az immunfluorescens módszerrel vizsgált EBV-elleni IgM hiánya mellett — CMV infectiora tereltek a gyanút. A kóreredetet végül is a serológiai vizsgálatok tisztázták. Megőrizve a legelső vérvételkor vett anyag egy részét, a későbbiekben vett vérrel együtt küldtük CMV-elleni IgM és komplementkötési vizsgálatra: a vizsgált 7 beteg IgM pozitívnak bizonyult, mind a 8 beteg komplementkötési

reakciója legalább egyszeri kórjelző titert (1:64—1:128), vagy a kezdeti titer (1:4—1:128) 4—64-szeres emelkedését mutatta.

A betegeken az említetteken kívül más szervi manifesztációt vagy szövődeményt nem észleltünk. Az átlagos ápolási napok száma 40 (13—90) volt, mindannyian tünet- és panaszmentesen hagyták el a kórházat.

Megbeszélés

Megfigyelésünk szerint — az irodalmi adatokkal megegyezően — a CMVm első időszakára jellemző a tartósan magas láz, a kórházi felvételtől az esetek egy részében a hepato-splenomegalia, a jó közérzet. A 27 hónap alatt észlelt nyolc beteg külön-külön diagnosztikai problémát okozott mindaddig, amíg a fizikális leletek mellett az abszolút és relatív lymphocytosis, az atypusos lymphocyták megszorodása, a negatív Paul—Bunnell reakciók, számos egyéb betegség kizárása után, CMVm-ra nem terelte a gyanút, amit végül is a specifikus serológiai vizsgálatok igazoltak. Kiemelnénk azt, hogy a mérsékelt hepato-splenomegalia — az irodalommal (12., 16.) ellentétben — minden esetünkben előbb-utóbb kialakult. A transaminase activitas és thymol turbiditas fokozódása előzőleg egészséges fiatalok CMVm-ban csak egyik manifesztációja a fertőzésnek, a máj-laesio egyéb klinikai vagy laboratóriumi jeleit nem észleltük. Klinikailag és diagnosztikailag — az elváltozás jellege és mértéke alapján — a kóros lymphocytosis áll előtérben. Két esetben találtuk mi is, hogy a vírushepatitissel ellentétben a serum-vas szintje a normális alatt van, mint arra mások is rámutattak CMV-hepatitis kapcsán (15.). Betegünk egy részében enyhe, vagy közepes pharyngitist is észleltünk, amire szintén van az irodalomban utalás (16.). Két betegünk (5. és 7. számú) esetében Epstein—Barr mag antigen elleni anyagot tudtunk kimutatni, ennek azonban diagnosztikailag jelentőséget nem tulajdonítottunk, minthogy az EBV-infectio latens formában is igen elterjedt és a vizsgálat régi infekcióra utalt.

A diagnosztika problémáira visszatérve, azt javasoljuk, hogy a hepato-splenomegaliával, tartós lázzal, jó közérzettel járó kezdeti állapotban a diagnosztikai tevékenység egyrészt a hasonlóan kezdődő gyakoribb betegségek kizárására kell irányuljon, másrészt cytomegalovírus infectiora gondolva a specifikus serológiai vizsgálatokat mielőbb meg kell indítani. Ha nem észlelünk antibioticummal kezelendő egyéb betegségre utaló klinikai és laboratóriumi elváltozásokat, ne adjunk antibioticumokat.

A CMVm *katonai jelentősége* abban áll, hogy fiatal, előzőleg egészséges felnőttek között fordul elő és valószínűleg gyakoribb, mint ahány esetben az aetiológiát igazolják. Elsősorban Paul—Bunnell-reactio negatív esetekben kell rá gondolni. Az ilyen betegek a közösséget potenciálisan veszélyeztetik; családi infekciót már leírtak (17.), de járványosan nem fordul elő. Hogy a sporadikus esetek környezetében hány primaer subklinikus infekció fordulhat elő, nem ismeretes. A katonák a betegség után egészségügyi szabadságot kapnak, szolgálatba állításuk előtt fizikális, biokémiai és vérképvizsgálatot kell végezni. Igazolt CMV-infectio után a véradást contraindicálnak tartjuk.

IRODALOMJEGYZÉK

1. *Lapis, K. (szerk.):* Az orvosi virológia aktuális kérdései. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1978. 241. oldal.
2. *Klemola, E., Kääriäinen, L.:* Cytomegalovirus as possible cause of disease resembling infectious mononucleosis. *Brit. Med. J.* 2. 1099. (1965)
3. *Jordan, M. C., et al.:* Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. Clinical and laboratory observations in nine cases. *Ann. Intern. Med.* 79. 153. (1973)
4. *Wobser, E. et al.:* Paul-Bunnell-negative Mononukleose. *Med. Klin.* 71. 2211. (1976)
5. *Heni, N. et al.:* Klinik und Diagnostik der akuten Cytomegalie-Infektion bei primär gesunden Erwachsenen. *Klin. Wschr.* 54. 117. (1976)
6. *Váczai, L. és mtsai:* Isolation of cytomegalovirus and incidence of complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different age-groups. *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.* 12. 115. (1965)
7. *Gönczöl, É.:* Újabb eredmények a cytomegalovirus-fertőzésekre vonatkozóan. *Orvosképzés* 47, 75. (1972)
8. *Balogh, J.:* Cytomegalovirus-kutatás eredményei a klinikus szemszögéből. *Orv. Hetil.* 116. 843. (1975)
9. *Winkler, V., Bence, M.:* Felnőttkori cytomegalovirus-mononucleosis. *Orv. Hetil.* 116, 1715. (1975)
10. *Binder, L. és mtsai:* Cytomegalovirus-fertőzések felnőttkorban. A Magyar Infektológiai Társaság Vándorgyűlésén Egerben 1977. szeptember 23-án elhangzott előadás.
11. *Drew, W. L.:* *Viral Infections.* F. A. Davis Company, Philadelphia, 1976. 172. oldal.
12. *Krech, U. H. et al.:* Cytomegalovirus Infections of Man. S. Karger—Basel—München—Paris—London—New York—Sydney (1971)
13. *Klemola, E.:* Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2. 29. (1970)
14. *Kósa, Zs. és mtsai.:* Vírus szerológiai módszerekkel igazolt CMV mononucleosis esetek. A Magyar Microbiológus Társaság Nagygyűlésén Gyulán 1977. aug. hó 29-én tartott előadás.
15. *Heni, N. et al.:* Klinik und Diagnostik der Zytomegalie-Hepatitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 101. 1610. (1976)
16. *Carlström, G. et al.:* Acquired cytomegalovirus infection. *Brit. Med. J.* 2. 521. (1968)
17. *Hugo, H. et al.:* Primary symptomatic cytomegalovirus infection in a healthy woman: a possible case of intrafamilial transmission. *Brit. Med. J.* 1. 22. (1978)

Пинтер З. подполковник м/с, Мольнар Л. майор м/с, Коша Ж.,

Шимон М. подполковник м/с, кандидат медицинских наук:

О ЦИНТОМЕГАЛОВИРУСНОМ МОНОУКЛЕОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

(КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ У 8 БОЛЬНЫХ)

По наблюдениям авторов у 8 ранее здоровых молодых взрослых людей в случае моноуклеоза цитомегаловирусного происхождения, с клинической точки зрения характерными были длительная лихорадка, хорошее самочувствие, гепато- и спленомегалия, абсолютный и относительный лимфоцитоз, возрастание числа атипичных лимфоцитов. В серологическом отношении диагноз подтвердился обнаружением противцитомегаловирусных г М и патологическом повышении титра специфической реакции связывания комплемента наряду с отрицательной реакцией Поль-Бюннеля и при отсутствии г М против вируса Эпштейн-Барра. Подчеркивается значение этого заболевания с точки зрения военной медицины.

Dr. Z. Pintér, Obst. Letz-Arzt, *Dr. L. Molnár*, Major-Arzt, *Dr. Susanna Kósa*, *Dr. M. Simon*, Obst. Lt-Arzt, Kandidat der Aertzewissenschaften:

ÜBER CYTOMEGALOVIRUS VERURSACHTE MONONUCLEOSE GESUNDER JUNGERWACHSENEN.

Verfasser haben vorhet an acht Jungerwachsenen durch Cytomegalovirus verursachte Mononucleose wahrgenommen. In diesen Fällen waren im klinischen Belange ein andauerndes, hohes, Fieber, allg. Wohlbefienden. Hepato—Spleno—megalie, absolute und relative Lymphocytosis, die Vermehrung der Lymphocyten Atypen—Art charakteristisch.

Die Diagnose wurde serologisch durch Ausweis des IgM gegen Cytomegalovirus und durch krankheitsbezeichnende Erhöhung des Titers einer spezifischen Reaktion mit Komplement—Bindung, neben Mangel an relativer Paul Bunnell—Reaktion und des IgM gegen Epstein—Barr Virus gerechtfertigt.

Man betont die militär—ärztliche Bedeutung dieser Krankheit.—