

Infekční mononukleóza dospívajících a splenomegalie

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Kamila Michalková³

¹Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

²Dětská klinika, LF UP a FN v Olomouci

³Radiologická klinika, LF UP a FN v Olomouci

Infekční mononukleóza se nejčastěji vyskytuje u dospívajících a mladých dospělých.

Prezentujeme kazuistiku 16leté studentky s infekční mononukleózou, u které byla splenomegalie potvrzena až 4 týdny po začátku infekce pomocí ultrazvuku břišní dutiny.

Infekční mononukleóza je akutní virové onemocnění spojené s vysokým výskytem splenomegalie, i když výskyt ruptury sleziny je nízký. Diskutujeme současná doporučení týkající se ambulantního sledování splenomegalie spojené s infekční mononukleózou.

Klíčová slova: adolescent, EBV virus, infekční mononukleóza, splenomegalie.

Infectious mononucleosis is most common in adolescents and young adults

We present a case report of a 16-year-old student with infectious mononucleosis, in whom splenomegaly was confirmed up to 4 weeks after the onset of infection using abdominal ultrasound. Infectious mononucleosis is an acute viral disease associated with a high incidence of splenomegaly, although the incidence of splenic rupture is low.

We are discussing current recommendations for outpatient monitoring of splenomegaly associated with infectious mononucleosis.

Key words: adolescent, EBV virus, infectious mononucleosis, splenomegaly.

Úvod

Infekční mononukleóza (IM) je akutní infekční onemocnění způsobené virem Epsteina-Barrové (EBV). Vyskytuje se v každém věku dítěte, ale nejčastěji ji pozorujeme u dospívajících. Primární infekce EBV je obvykle asymptomatická, ale u některých dětí a přibližně u poloviny dospívajících se rozvine IM, která spontánně odezní po vzniku EBV specifické imunity. EBV je γ-herpesvirus, který se replikuje primárně v B lymfocytech, ale detekován je také v epiteliálních buňkách hltanu a v průdušních kanálcích. Poprvé byl izolován v roce 1964 z tkáně Burkittova lymfomu (1). Název IM použili Sprunt a Evans již v roce 1920 pro akutní infekční onemocnění, které

je charakteristické vysokou horečkou, krční lymfadenopatií a faryngitidou (herpanginou) doprovázenou v periferní krvi přítomností velkých atypických lymfocytů (2). Nyní víme, že charakteristické atypické lymfocyty, morfologicky popsané Downeym a McKinlayem, jsou aktivované CD8+ T buňky, které reagují na B buňky infikované EBV (3). Jako unikátní onemocnění byla ale IM rozpoznána již v roce 1880 ruským pediatrem Nilem Filatovem, který tento syndrom nazval „idiopatická adenitida“ (4). EBV se přenáší slinami s dobou latence 4 až 8 týdnů. Klinické projevy však mohou být různé a zahrnují také bolest hlavy, únavu, vyrážku, žloutenku a hepatosplenomegalii. IM může také způsobit vzácnější komplikace, jako

je snížená funkce jater, peritonsilární absces, obstrukce dýchacích cest a ruptura sleziny. Lidé jsou jediným zdrojem EBV a virus je celosvětově rozšířen s 90% mírou séropozitivity u dospělých a stoupající séropozitivitou u dětí. Opožděná primární infekce EBV zvyšuje riziko následných komplikací (5, 6, 7, 8).

Splenomegalie je v průběhu IM u dětí a adolescentů častějším klinickým nálezem, než jsme doposud předpokládali. K vrcholnému zvětšení sleziny dochází ve většině případů do 2 týdnů od nástupu příznaků, ale může trvat až 3,5 týdne. Proto kontrolní vyšetření dítěte s IM může 4 týdny po prodělané nemoci i s pomocí ultrazvuku břišní dutiny lépe posoudit jeho schopnost plnohodnotné zátěže.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., vladimir.mihal@fnol.cz
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
Puškinova 5, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2022;23(2):137-140

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2022

Článek přijat k publikaci: 5. 4. 2022

Popis klinického případu

Šestnáctiletá dívka byla přivezena RZP pro prekolapsový stav s krátkou čtyřdenní anamnézou hlenové rýmy, suchého kašle, rinolalie a bolestí při polykání. Tekutiny i měkký stravu dokázala polknout. Horečku měla do 39 °C. Kolapsový stav nastal v koupelně při kloktání, zvracela, vyplivla nemalé množství krve, dívka se posadila, vědomí neztratila a nikam se neuhodila, křeče neměla, poté byla nadále orientovaná. Bolesti při polykání, huhňavý hlas, teploty do 39 °C, rýma, suchý kašel a bolest hlavy pozorovala již 3. den. ORL vyšetření prokázalo tonzilo-faryngitidu a krvácení z orofaryngu. Lokální nález: obě tonzily byly zvětšené, s pablánami, vpravo v oblasti horního pólu tonzily bylo drobné krvácení, nevyžadující intervenci. OA: žije s přítelkyní otce od svých 5 let. Dítě z první gravidity, porod spontánní záhlavím, nekříšena, poporodní adaptace bez obtíží, očkování pravidelné dle kalendáře. Dívka je v dispenzarizaci na ORL klinice pro hypertrofii adenoidní tkáně a obou krčních mandlí, při spánku chrápe, má chronickou rýmu doprovázenou krční lymfadenopatií. Po ORL vyšetření před 5 měsíci bylo doporučeno operativní řešení. RA: matka zemřela – abúzus alkoholu, otec potíže s prostatou, v rodině nádorové onemocnění. PA: studentka 2. ročníku gymnázia. SA: žije s otcem a jeho přítelkyní, v domácnosti žije kočka, v srpnu prodělala lehčí formu covidu-19.

Status somaticus: spolupracuje, je orientovaná, ameningeální, šupící se oschlé rty, spojivky klidné, foetor ex oris, jazyk žlutě povleklý,

tonzily s náplní, větší vpravo, LU cervikální akcentované, okcipitálně, v axile, třísele nezvětšené, AS pravidelná, eupnoe, dýchání v celém rozsahu plic sklípkové, břicho v niveau, měkké, volně prohmatné, bez patologické rezistence, játra ani slezina nebyla palpačně zvětšená. Kůže bez krvácivých projevů nebo ikteru. Bez otoků. TK 117/73 mmHg, TF 109/min., TT 38 °C, hmotnost 59,7 kg, výška 167,5 cm.

Po přijetí proběhlo opakované **ORL vyšetření**: RHINO: zevní nos bpn., nosní průduchy volné, sliznice zarudlé, čirá sekrece, septum bez deviace, bez známek krvácení. Nasopharynx: velká adenoidní vegetace III. st. povleklá hlenem.

Pharynx: sliznice zarudlá, tonzily gr. III.–IV., bilat. povleklé, s čepy, oblouky symetrické bez vyklenutí, uvula bez otoku, spodina DÚ klidná, jazyk plazí středem bez otoku, bez známek krvácení.

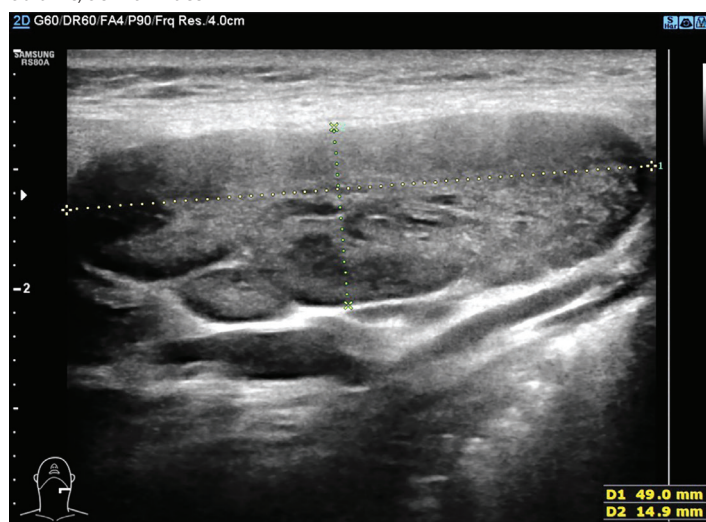
Laboratorní vyšetření: leukocyty: $9,44 \times 10^9/l$, erytrocyty: $4,35 \times 10^{12}/l$, hemoglobin: 120 g/l, hematokrit: 0,35, trombocyty: $160 \times 10^9/l$. Diferenční rozpočet: lymfocyty: 61,2 %, monocyty: 8,9 %, neutrofily: 28,4 %, eosinofily: 0,4 %, basofily: 1,1 %. Text: **lymfocyty s bohatší bazofilní cytoplazmou, nalezeny reaktivní (transformované) lymfocyty**. Biochemie-sérum: Na: 139 mmo/l, K: 4,01 mmol/l, Cl: 107 mmol/l, ALT: 0,95 μ kat/l, AST: 0,95 μ kat/l, LD: 8,50 μ kat/l, CRP: 22,5 mg/l. Mikrobiologie: průkaz RNA SARS-CoV-2: negativní. Průkaz protilátek proti EBV: Anti EBNA IgG < 3,000 U/ml negativní; anti VCA IgG 44,200 U/ml pozitivní; anti VCA IgM > 160,000 U/ml **pozitivní**. Průkaz protilátek

proti CMV: anti-CMV IgG 91,900 U/ml; anti-CMV IgM 25,700 U/ml (pozitivní). **Ultrazvuk krku**: lymfadenopatie submandibulárně a podél karotid, uzliny jsou oválné s reaktivními hypoechogenními uzlíky a centrálním typem cévního zásobení. Submandibulárně vpravo uzliny velikosti až 44 × 14 mm, vlevo až 49 × 15 mm (obr. 1. a obr. 2.). V nadklíčcích a jugulu bez lymfadenopatie. Štítná žláza a slinné žlázy jsou normální.

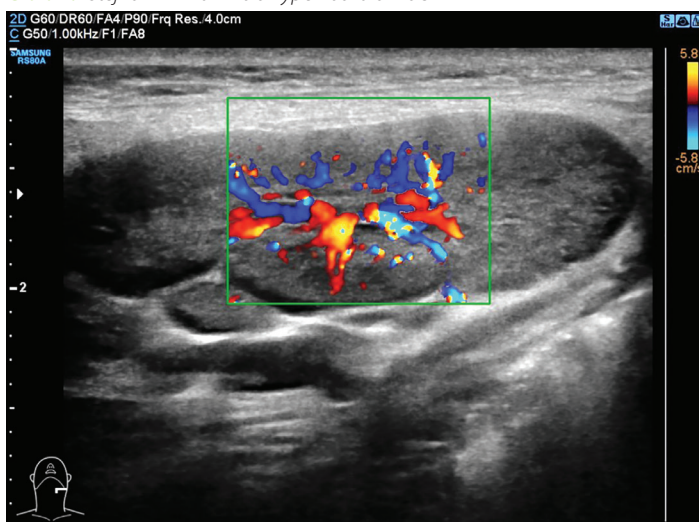
Terapie na odd.: infuze krystaloidů, Dicynone inj., Ibalgin inf., Paracetamol, Kabi inf., Novalgin inj., Prednison tbl., Tantum verde sol.

Průběh hospitalizace: šestnáctiletá pacientka byla přijata pro prekolapsový stav a vyplivování krve. Klinicky dominovala krční lymfadenopatie, palatinální tonzily byly s povlaky, měla huhňavý hlas. Laboratorní vyšetření prokázalo zvýšení aminotransferáz a LD. Lymfocytóza 61 % s reaktivními lymfocyty. Na UZ krku lymfadenopatie velikosti až 5 cm. Byla zahájena observace, monitorace VF, které zůstaly trvale v mezích normy, parenterální rehydratace a symptomatická terapie. Druhý den opět vyplivování krve. ORL kontrola prokázala zdroj na pravé tonzile, po hemostyptiku byla již bez krvácení. Sérologicky EBV a CMV pozitivní (zřejmě zkřížená pozitivita). Postupně navyšován per os příjem, který dobře tolerovala, nezvracela. Břicho bylo bez bolestí, bez teploty od 3. dne. V dobrém klinickém stavu byla 4. den hospitalizace propuštěna do domácí péče s doporučením postupně vysadit v průběhu 5 dnů léčbu prednisonem. Hmotnost při propuštění byla 59,4 kg.

Obr. 1. UZ obraz zvětšené, zánětlivě změněné, mizní uzliny na krku submandibulárně, bez kolikvace



Obr. 2. Stejná mizní uzlina s hypervaskularizací



Kontrola po 4 týdnech po propuštění

Ultrazvuk krku: oboustranně byly podél kývačů a velkých cév oválné mízní uzliny. Byly hypoechogenní s echogenním hilem a typickým prokrvením, nebyly zvětšené, lehce větší mízní uzliny stejného charakteru jsou pod úhlem mandibuly oboustranně, maximálně asi 20×12 mm – patrně jen reaktivní mízní uzliny. Zobrazené uzliny jsou bez kolikvace. V nadklíčních a jugulu bez lymfadenopatie. Štítná žláza je beze změny.

US břicha: Játra nejsou zvětšená, jejich echogenita je normální, ložiskové změny nejsou přítomné. Normální nález na žlučníku, žlučových cestách, slinivka břišní, ledvinách i močovém měchýři. **Slezina byla zvětšená asi 126 mm dlouhá**, echogenitu měla normální (obr. 3). Volná tekutina ani zvětšené mízní uzliny nebyly v dutině břišní přítomny.

Diskuze

Je-li u dítěte diagnostikována splenomegalie, je třeba vzít v úvahu obrovské množství možných příčin (9). Osler již na počátku 20. století napsal, že zvětšení sleziny je téměř vždy způsobeno onemocněními mimo slezinu (10). Patří mezi ně infekční agens, hematologické poruchy, infiltrativní onemocnění, hyperplazie bílé dřeně, městnání a změny ve složení a struktuře bílé dřeně v důsledku imunologicky zprostředkovaných onemocnění. Infekce je nejčastější příčinou zvětšené sleziny u dětí, ale po úspěšné léčbě infekce je nutné přehodnotit velikost sleziny a přetrvávající splenomegalii je třeba brát vždy vážně.

Ačkoli většina pacientů s IM nemá při fyzikálním vyšetření hmatnou slezinu, studie zahrnující pacienty, kteří byli hospitalizováni s infekční mononukleózou (a kteří tedy mohli mít závažnější onemocnění), zjistila, že všichni pacienti při ultrazvukovém vyšetření měli **splenomegalii** a že polovina z nich měla hepatomegalii (11). Pouze 17 % zvětšených slezin a 8 % zvětšených jater bylo hmatných při fyzikálním vyšetření, což je zjištění, které je v souladu s jinými studiemi. Hosey a spol. u adolescentů s akutní IM zjistili, že délka sleziny se maximálně zvětšila v průměru o 33,6 % oproti výchozím hodnotám. Maximálního zvětšení sleziny bylo dosaženo v průměru 12,3 dnů od začátku onemocnění. Lineární

model ukázal, že velikost sleziny klesá přibližně o 1 % za den po dosažení maximálního zvětšení sleziny. Rychlost zvětšení sleziny se zdá být předvídatelná pro jedince, u kterého se rozvine IM. Ultrasonografické údaje dále ukazují, že splenomegalie spojená s akutní IM infekcí ve většině případů odezní během 4–6 týdnů od nástupu symptomů (12). Vzácnou, ale obávanou komplikací je ruptura sleziny. Na základě retrospektivní série 8 116 pacientů se riziko ruptury sleziny odhaduje na 0,1–0,2 % (14, 15). Je zajímavé, až polovina všech ruptur sleziny byla atraumatická. V letech 1984–2014 provedli Bartlett a spol. systematický přehled 84 publikovaných kazuistik ruptury sleziny vyskytující se v kontextu IM ve snaze zjistit společné faktory, které mohly předpovědět, kdo je ohrožen. Systematický přehled zjistil, že zatímco průměrný interval od počátečních příznaků infekční mononukleózy po rupturu sleziny byl 14 dní, rozmezí bylo až 8 týdnů, a proto doporučujeme vyhybat se kontaktním sportům a intenzivní aktivitě po dobu dvou měsíců. Pokud si pacient přeje vrátit se k vysoce rizikovým aktivitám před tím, mělo by být provedeno ultrazvukové vyšetření sleziny, aby se posoudila její velikost i struktura (13).

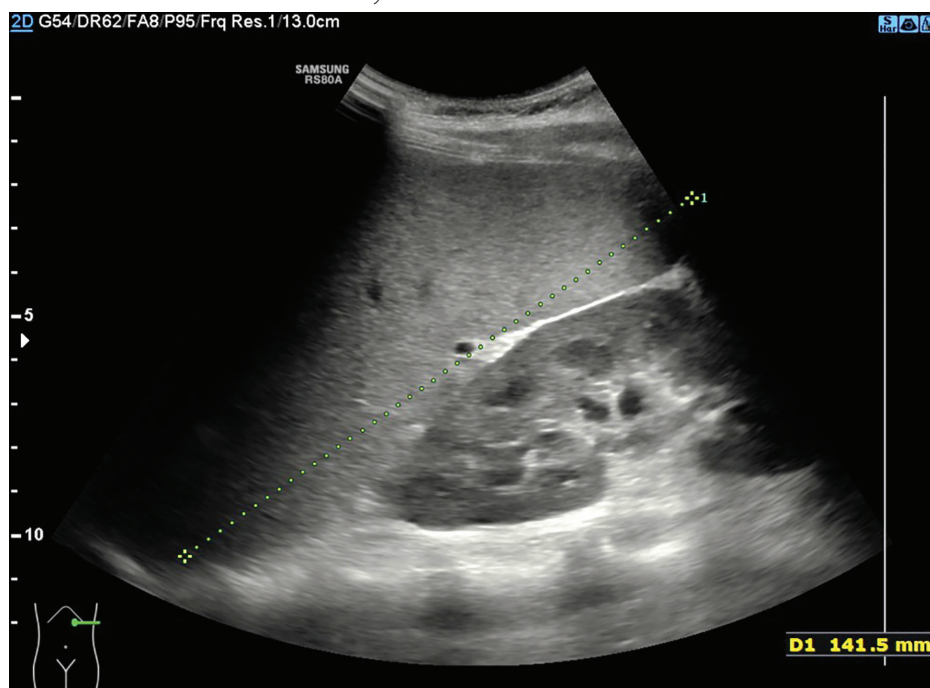
Většina pacientů s IM nemá bolesti břicha, vyskytují se pouze u 1 % až 2 % pacientů s nekomplikovanou formou nemoci. Rozvoj bolesti břicha u pacienta s IM a splenomegalií je zlovestným příznakem, zvláště je-li doprovázena

bledostí, tachykardií, slabostí nebo kolapsovým stavem. Klasická prezentace spojená s poraněním sleziny je levostranná bolest břicha vyzařující do levého ramene (Kehrův příznak), indikující podráždění bránice způsobené intraperitoneálním krvácením a vyskytuje se až u 50 % pacientů s rupturou sleziny.

Adolescenti s IM vyvolanou EBV mají charakteristický klinický obraz, který tvoří triáda příznaků: horečka, pseudomembranózní angína (herpangína) a výrazná krční lymfadenopatie. Mohou ji doprovázet i další klinické příznaky, které však nebývají tak často zastoupeny jako zmíněná klasická trias. Je zajímavé, že u mladších dětí (kojenci a batolata) je klinický obraz značně odlišný než u dospívajících a mladých dospělých, kdy je nemoc nejčastější. Dominují příznaky, které nejsou kromě zvýšené teploty pro „klasickou“ IM charakteristické: řídká sekrece z nosu, primární exantém, průjem, zvracení, nebo KHCD.

Naše adolescentní pacientka měla až na dramatický začátek, který byl komplikován kolapsovým stavem, typický obraz akutní IM. Protože byla delší dobu v dispenzarizaci ORL kliniky pro chronickou rýmu při zvětšené adenoidní vegetaci a kterou doprovázela akcentace krčních mízních uzlin, výraznému zvětšení krčních uzlin nevěnovala zvýšenou pozornost. I u naší pacientky nebylo při vstupním fyzikálním vyšetření palpačně prokázáno zvětšení sleziny. Bolesti břicha neuváděla. Ultrazvukové

Obr. 3. UZ obraz zřetelně zvětšené sleziny



vyšetření břišní dutiny nebylo indikováno. Dívka byla po stabilizaci zdravotního stavu propuštěna čtvrtý den do domácí péče. Sonografické vyšetření 4 týdny po začátku onemocnění prokázalo mírnou splenomegalii, která nemusela mít v době vyšetření již svou největší velikost. Byl jí doporučen klidový režim bez nadměrné fyzické zátěže.

V robustnějších publikovaných studiích je splenomegalie zejména ve skupině dospívajících pacientů zastoupena v daleko větších procentech než doposud uváděných 40 % (8–11). Závisí to zejména od způsobu, jakým je velikost sleziny ověřována. Pokud použijeme ultrazvukové vyšetření, je zvětšení sleziny přítomno takřka vždy. V akutní fázi EBV infekce u adoles-

centů bylo prokázáno až 63 000 virových kopií/ml (5). Slezina je největší orgán lymfatické tkáně a jediný lymfatický orgán, který je přímo začleněn do krevního oběhu. Během akutní virové infekce tak vykonává slezina zvýšenou práci při odstraňování virů a produkci protilátek. Tohoto úkolu je dosaženo zmnožením počtu retikulo-endoteliálních buněk obsažených ve slezině, a toto zvýšení imunitních funkcí je obvykle doprovázeno splenomegalii.

Stojí za zapamatování

- Infekční mononukleóza se nejčastěji vyskytuje u dospívajících pacientů.
- Lidé jsou jediným zdrojem EBV a virus je celosvětově rozšířen s 90% mírou séropozitiv-

itivity u dospělých a stoupající séropozitivitou u dětí.

- I když většina pacientů s IM nemá při fyzikálním vyšetření hmatnou slezinu je splenomegalie v průběhu IM u dětí a adolescentů častějším klinickým nálezem než jsme doposud předpokládali.
- Maximální zvětšení sleziny je dosaženo v průměru 12 dnů od začátku onemocnění IM.
- Vzácnou, ale obávanou komplikací IM je ruptura sleziny.

*Tato práce byla podpořena
Ministerstvem školství, mládeže
a tělovýchovy České republiky (LO1304).*

LITERATURA

1. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964;1:702-703.
2. Sprunt TP, Evans FA. Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ('infectious mononucleosis') *Johns Hopkins Hosp Bull*. 1920;31:410-417.
3. Downey H, McKinlay CA. Acute lymphadenitis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch Intern Med*. 1923;32:82-112.
4. Filatov N, Earle FB. Semeiology and diagnosis of diseases of children: Together with a therapeutic index. Vol. 2. Cleveland Press: Chicago; 1904.
5. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*. 2015;4(2):e33.
6. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(1):211-240.
7. Ambrožová H. Infekční mononukleóza. *Pediatr. Praxi*. 2005; 5:244-246.
8. Topp SK, Rosenfeldt V, Vestergaard H, Christiansen CB, Von Linstow ML. Clinical characteristics and laboratory findings in Danish children hospitalized with primary Epstein-Barr virus infection. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(12):908-914.
9. Suttrop M, Classen CF. Splenomegaly in children and adolescents. *Front Pediatr*. 2021 Jul 9;9:704635. doi: 10.3389/fped.2021.704635. PMID: 34307263; PMCID: PMC8298754.
10. Osler W. Discussion on splenic enlargements other than leukaemic. *Brit Med J*. 1908;ii:1151-1158.
11. Dommerby H, Stangerup SE, Stangerup M, Hancke S. Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasonic scanning. *J Laryngol Otol*. 1986;100(5):573-579.
12. Hosey RG, Kriss V, Uhl TL, DiFiori J, Hecht S, Wen DY. Ultrasonographic evaluation of splenic enlargement in athletes with acute infectious mononucleosis. *Br J Sports Med*. 2008;42(12):974-977.
13. Bartlett A, Williams R, Hilton M. Splenic rupture in infectious mononucleosis: A systematic review of published case reports. *Injury*. 2016;47(3):531-538.
14. Rinderknecht AS, Pomerantz WJ. Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis: case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(12):1377-1379.
15. Baker CR, Kona S. Spontaneous splenic rupture in a patient with infectious mononucleosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e230259.