

Multifaktorijalno istraživanje nemalighnih limfadenopatija

Ljiljana PERIĆ¹), *doc. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog*
 Snježana ŽIDOVEC-LEPEJ²), *dr. sc., dipl. ing. molekul. biologije*
 Tatjana JEREN²), *prof. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog*
 Adriana VINCE²), *doc. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog i citolog*
 Sanja KOZIĆ²), *mr. sc., dipl. ing. molekul. biologije*
 Nikica PERIĆ¹), *dr. med., specijalist urolog*

1) Klinička bolnica Osijek

2) Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

*nemalighne limfadenopatije – etiologija
dijagnostika*

Key words

*non-malignant lymphadenopathy – etiology
diagnosis*

Primljeno: 2005–05–08

Received: 2005–05–08

Prihvaćeno: 2005–06–29

Accepted: 2005–06–29

Znanstveni članak

Cilj istraživanja: Povećani limfni čvorovi su česta pojava u ljudi. Vjerojatnost da je limfadenopatija nemalighne etiologije iznosi 80 % u dobi do 40. godine života. Cilj ovog prospektivnog istraživanja ($n = 110$ bolesnika) bila je etiološka, citomorfološka i citoimunološka karakterizacija nemalighnih limfadenopatija.

Ispitani: 110 bolesnika koji su se javili na Odjel za zarazne bolesti u Osijeku zbog povećanja jednog ili više limfnih čvorova.

Metode: anamnestički upitnik, klinički pregled, rutinske hematološke i biokemijske pretrage, etiološka serološka dijagnostika, UZV pregled, citopunkcija, lančane reakcije polimeraze (PCR) za detekciju EBV DNK u uzorcima periferne krvi bolesnika, te imunofenotipizacija limfocita periferne krvi na protočnom citometru.

Rezultati: Čak u 57 % od ukupnog broja bolesnika s nemalighnom limfadenopatijom serološkim testovima je dokazana EBV infekcija dok je u 21,8 % bolesnika dokazana bakterijska infekcija. Toksoplazmoza je dokazana u 9,1 % bolesnika, tularemija u 3,6 %, miješana infekcija u 3,6 %, bolest mačjeg ogreba u 2,7 %, tuberkuloza u 0,9 % i citomegalovirusna infekcija (CMV) u 0,9 % bolesnika. U bolesnika s EBV limfadenopatijom od 6–18 godina (58 %) najčešća lokalizacija povećanog limfnog čvora bila je submandibularno (45 %), a potom ispred sternokleidomastoidnog mišića (41 %) uz promjer 2–3 cm (72 %). Najveći broj bolesnika imao je ukupan broj leukocita unutar referentnih vrijednosti (55 %), no dominirala je limfocitoza (81 %) s pojavom reaktivnih limfocita (57 %), sedimentacija eritrocita je bila povišena (70 %), a CRP unutar referentnih vrijednosti (57 %). LDH je povišena (71 %), kao i AST (84 %) i ALT (87 %), a svi citološki nalazi punktata limfnog čvora bili su reaktivna hiperplazija limfnog čvora. U 4 bolesnika s negativnom EBV serologijom dokazana je EBV DNK u perifernoj krvi. Analiza limfocitnih subpopulacija periferne krvi bolesnika s akutnom EBV infekcijom pokazala je porast subpopulacije T-limfocita, CD8⁺ T-limfocita i HLA-DR⁺ T-limfocita uz istovremeno smanjenje postotka B-limfocita i CD4⁺ T-limfocita u odnosu na referentne vrijednosti.

Zaključak: Suvremene molekularne i imunofenotipizacijske metode imaju svoje mjesto u razjašnjavanju etiologije nemalighnih limfadenopatija.

Multifactorial analysis of non-malignant lymphadenopathies

Scientific paper

Aim: Enlargement of the lymph nodes is a frequent finding. In patients younger than 40 years, about 80 % of lymphadenopathies are non-malignant. The aim of this prospective study ($n = 110$ patients) was a detailed characterisation of etiology, cytomorphology and cytoimmunology of non-malignant lymphadenopathies.

Methods: Anamnestic data, clinical examination, routine hematological and biochemical methods, etiological serological diagnostics, ultrasound examination, cytological punctation, polymerase chain reaction (PCR) for EBV DNA in the peripheral blood, flow cytometric immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes.

Results: EBV infection was the cause of lymphadenopathy in 57 % of patients. Bacterial lymphadenopathy was determined in 21 % of patients, toxoplasmosis in 9,1 %, tularemia in 3,6 %, mixed infection in 3,6 %, cat scratch disease in 2,7 %, and cytomegalovirus (CMV) infection in 0,9 % of patients. In patients with EBV lymphadenopathy between ages 6–18 years (58 %), the most frequent localization of lymph nodes was a submandibular region (45 %) as well as super-

ficial sternomastoid nodes (41 %). The majority of patients had normal total leukocyte numbers (55 %) with lymphocytosis (81 %) and the presence of reactive lymphocytes (57 %). Elevated levels of liver enzymes were also observed: LDH (71 % of patients), AST (84 % of patients), ALT (87 % of patients). Reactive lymph nodes hyperplasia was revealed by cytological examina-

tion of lymph nodes in all patients. EBV DNA was detectable in the peripheral blood of 4 patients without serological evidence of acute infection. Flow cytometry analysis revealed increased percentages of T-cells, CD8⁺ T-cells, HLA-DR⁺ T-cells as well as decreased percentages of B-cells and CD4⁺ T-cells in the peripheral blood of EBV-infected patients compared with healthy controls.

Uvod

Bolesnici s povećanim limfnim čvorovima su vrlo česti u svakodnevnoj liječničkoj praksi. Diferencijalno dijagnostički najprije treba razlučiti nemaligne od malignih limfadenopatija. Nemaligne limfadenopatije predstavljaju oko 80 % svih limfadenopatija u ljudi, u dobi do 40-e godine života. Nakon te dobi samo je 40 % klinički izraženih limfadenopatija nemaligne prirode. U čitavom svijetu, 18–30 % nemalighnih limfadenopatija ostaje etiološki nerazjašnjeno uobičajenim dijagnostičkim postupcima. Normalni limfni čvorovi rijetko su veći od 1 cm u promjeru, no moguće su i fiziološke varijacije u veličini, ovisno o dobi i nizu faktora iz svakodnevnoga života (izloženost stresu, antigenim stimulacijama, funkciji štitnjače i nadbubrežnih žlijezda itd). Osnovna funkcija limfnog čvora je prezentacija antigena makrofagima, T- i B-limfocitima, prepoznavanje antigena te aktivacija imunološke reakcije s posljedičnom eliminacijom antigena. Više od 500 limfnih čvorova je rasprostranjeno po čitavom organizmu, osim unutar središnjeg živčanog sustava. Povećanje limfnog čvora može nastati kao posljedica povećanog broja limfocita i makrofaga tijekom odgovora na antigeni podražaj, tijekom virusnih infekcija Epstein-Barrov (virus-EBV), citomegalovirus – CMV, varicella-zoster virus – VZV, virus rubelle, virus vaccinia, virus hepatitisa i dr.), ili infiltracije neutrofilima i stanicama mononuklearno-fagocitnog sustava tijekom bakterijskih infekcija (streptokokne, stafilokokne, salmoneloza, bruceloza, tuberkuloza, listerioza, tularemia, kuga, lepra, sifilis, bartoneloza i dr.). Gljivične bolesti (histoplazmoza, kokcidiomikoza i dr.) te parazitarne (toksoplazmoza, lišmanioza, tripanosomijaza, filarijaza i dr.) također dovode do povećanja limfnih čvorova s šarolikom staničnom populacijom. Imunološke bolesti s limfadenopatijom su reumatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, sarkoidoza, dermatomiozitis, angioimunoblastične limfadenopatije, primarna bilijarna ciroza, serumska bolest, reakcija na različite lijekove, kemikalije ili strane materijale [1–9]. Bolesti taloženja lipida praćene limfadenopatijom su Gaucherova i Niman Pickova, od endokrinoloških bolesti misliti na hipertireoidizam, hipoarenalizam te hipopituitarizam. Ostale nemaligne bolesti praćene limfadenopatijom su Castlemanova i Kawasakijska bolest, Kikuchi-histiocitni nekrotizirajući limfadenitis [10–25].

Limfni čvor na različite antigene odgovara na jedan od četiri načina koji su definirani i morfološki i imunološki:

reaktivna hiperplazija, supurativna, granulomatozna i nekrotizirajuća upala, ili kombinacijom tih reakcija.

Određivanjem specifičnih molekula na staničnoj površini možemo analizirati broj i odnos pojedinih staničnih populacija i subpopulacija u uzorku te prepoznati patološke promjene stanične imunosti. Određivanje postotka i broja populacija leukocita i njihovih subpopulacija u perifernoj krvi, limfnom čvoru, bronhoalveolarnom lavatu, solidnim tumorima najčešća je primjena imunofenotipizacije u rutinskoj kliničkoj praksi [27–28].

Imunofenotipizacija leukocita radi se pomoću protočne citometrije primjenom obilježenih monoklonskih antitijela specifičnih za površinske molekule [26]. Površinske molekule leukocita klasificirane su u CD kartu (eng. *Cluster of Differentiation chart*). Dio molekula eksprimiran je konstitutivno na staničnoj membrani dok se dio molekula pojavljuje isključivo tijekom stanične aktivacije. Svaki CD broj pridružen je odgovarajućem staničnom proteinu definirane strukture i funkcije. Dio CD molekula tj. površinskih biljega specifičan je za određene stanične subpopulacije i omogućava njihovu identifikaciju. Primjeri površinskih biljega specifičnih za određenu subpopulaciju stanica su molekule CD45 (leukociti), CD3 (T-limfociti), CD4 (pomoćničko-induktorski T-limfociti), CD8 (citotoksično-supresorski T-limfociti), CD14 (monociti), CD19 (B-limfociti), te CD16 i CD56 (NK stanice).

Bolesnici i metode

Prospektivnom studijom obuhvaćeni su bolesnici, u dobi od 3–51 godina (median 27 g.), s nemalighnom limfadenopatijom, upućeni u Odjel za infektivne bolesti, KB Osijek, s ciljem utvrđivanja etiologije limfadenopatije.

Ciljani anamnestički podaci uz klinički pregled, dijagnostičke testove i dr. (rutinske dijagnostičke metode) omogućuju potvrdu pretpostavljene kliničke dijagnoze u većini slučajeva, no dio bolesnika ostaje nadalje etiološki nerazriješen. Navedeni diferencijalno-dijagnostički problemi jasno ističu potrebu dopunjavanja dijagnostičkih algoritama limfadenopatije s rezultatima moderne dijagnostike infektivnih bolesti; analizom stanične imunosti zaraženih osoba metodama molekularne imunologije te detekcijom nukleinskih kiselina uzročnika bolesti metodama molekularne biologije.

Cilj ovog istraživanja bio je i analizirati subpopulacije limfocita periferne krvi imunološki kompetentnih osoba s nemalignom limfadenopatijom. Uspoređivani su kvantitativni odnosi limfocitnih subpopulacija bolesnika s infektivnom mononukleozom i bolesnika s limfadenopatijama druge etiologije kako bi se procijenila dijagnostička vrijednost protočne citometrije u ovoj problematici te istražila kinetika opsežnih promjena limfocitnih subpopulacija. Subpopulacije limfocita koje su analizirane protočnim citometrom kod svih bolesnika su: ukupni T-limfociti, ukupni B-limfociti, pomoćnički CD4⁺ T-limfociti (postotak i apsolutni broj), citotoksično-supresorski CD8⁺ T-limfociti, NK stanice, aktivirani HLA-DR⁺ T-limfociti.

EBV DNA je određena semikvantitativim PCR-om. Iz uzoraka periferne krvi izolirana je DNA (obuhvaćen je stanični odjeljak i plazma), umnožena PCR reakcijom i detektirana tehnikom enzimskog imunotesta (DEIA).

Rezultati

Ukupno je obrađeno 110 bolesnika. Ispitivanje je trajalo tri godine, od srpnja 1999. god. do kolovoza 2002. god. Svi su bolesnici liječeni u Odjelu za infektivne bolesti Kliničke bolnice Osijek. Od ukupno 110 bolesnika s nemalignom limfadenopatijom, u njih 57,3 % dokazana je EBV infekcija, a u 21,8 % bakterijska. Ostale limfadenopatije etiološki su bile: toksoplazmoza u 9,1 %, tularemija u 3,6 %, bolest mačjeg ogreba u 2,7 %, tuberkuloza u 0,9 % i CMV infekcija u 0,9 % bolesnika.

Bolesnici s EBV limfadenopatijom

Ukupno je 63 bolesnika, svrstanih u grupu limfadenopatija uzrokovanih EBV, a na temelju seroloških pokazatelja akutne EBV infekcije.

Dob: od 6–18 god. 58%, od 3–5 god. 24 %, od 19–30 god. 18 %.

Dani bolesti: od 6–10 dana 46 %, do 5. dana 29 %, od 11–20 dana 22 %, od 11–30 dana 3 %.

Lokalizacija limfnih čvorova: submandibularno 45 %, ispred sternokleidomastoidnog mišića 41 %, iza 14 %.

Veličina limfnih čvorova: 2 cm 45 %, 3 cm 27 %, 1,5 cm 17 %, 4 cm 11 % bolesnika.

Ukupan broj leukocita: do 10 000 u 55 %, od 11–15 000 u 35 %, od 16–27 000 u 10 % bolesnika.

Limfociti u DKS: od 51–85 % limfocita imalo je 57 % bolesnika, od 36–50 % u 24 % bolesnika, do 35 % limfocita imalo je 19 % bolesnika.

Reaktivni limfociti: 43 % bolesnika nije imalo reaktivnih limfocita, do 10 % imalo je 37 %, od 11–40 % reaktivnih limfocita imalo je 20 % bolesnika.

Sedimentacija eritrocita (SE): u granicama normale bila je u 30 % bolesnika, do 45 mm/3,6 KS u 70 % bolesnika.

CRP: u granicama normale je u 57 % bolesnika, do 70 mg/L je u 43 % bolesnika.

Laktat dehidrogenaza (LDH): u granicama normale je u 29 % bolesnika

Aspartat aminotransferaza (AST): u granicama normale je u 16 % bolesnika

Alanin aminotransferaza (ALT): u granicama normale je u 13 % bolesnika

Citološki nalaz punktata limfnog čvora: reaktivna hiperplazija u svih bolesnika s EBV limfadenopatijom.

UZV limfnih čvorova u svih bolesnika s nemalignom limfadenopatijom govorio je u prilog reaktivnog limfnog čvora.

Serološke pretrage su u 85 % bolesnika potvrđivale svježu EBV infekciju, u preostalih 15 % bolesnika sa serološki nedokazanom EBV infekcijom, dokazana je prisutnost EBV-DNK u perifernoj krvi metodom lančane polimerazne reakcije.

Bolesnici sa supurativnom limfadenopatijom

Ukupno je 24 bolesnika svrstano u grupu supurativnih limfadenopatija a na temelju rutinskih dijagnostičkih metoda.

Dob: od 6–18 god. 41 %, od 31–50 god. 29 %, od 3–5 god. 17 %, od 19–30 god. 13 %

Dani bolesti: od 11–20 dana 33 %, od 6–10 dana 29 %, od 21–30 dana 21 %, do 5 dana 17 %

Lokalizacija limfnih čvorova: aksilarno 41 %, submandibularno 17 %, ingvinalno 13 %, supraklavikularno i retroaurikularno 8 %

Veličina limfnih čvorova: 3 cm 67 %, 4 cm 25 %, 1,5–2 cm 8 %

Ukupan broj leukocita: do 10 000 u 76 %, od 11–15 000 u 24 %

Limfociti u DKS: do 35 % u 83 % bolesnika, od 36–50 % u 17 % bolesnika

Neutrofili: u granicama normale u 72 % bolesnika, od 20–50 % u 14 % bolesnika, od 71–80% u 14 % bolesnika

Sedimentacija eritrocita (SE): u granicama normale bila je u 17 % bolesnika, od 13–20 mm/3,6 KS u 17 % a od 21–60 mm/3,6 KS u 66 % bolesnika.

CRP: u granicama normale (do 5mg/L) je u 74 %, od 6–20 u 13 %, od 21–70 % u 13 % bolesnika

LDH, AST i ALT vrijednosti su u granicama normale u svih bolesnika s gnojnom limfadenopatijom.

Od ukupno 24 bolesnika s gnojnom limfadenopatijom, 6 bolesnika je imalo povišen antistreptolizinski test (AST-test) od 400–3600 IU/mL, jedan bolesnika je imao povišen antistafilokokni test (ASTA).

Obrisak nosa i ždrijela bakteriološki: u svih bolesnika nalaz je uredan.

UZV limfnih čvorova učinjen je u 16 bolesnika. Limfni čvorovi su hipoehogeniji u cijelosti, edem limfnog čvora, akutna upala. U 3 (18,7 %) bolesnika učinjena je incizija kolikvacijskog dijela limfnog čvora, a u 3 bolesnika ekstirpacija limfnog čvora zbog patološke verifikacije kojom je potvrđena gnojna upala limfnog čvora.

Imunofenotipizacijski profili – usporedba bolesnika s EBV-om uzrokovanom infektivnom mononukleozom i limfadenopatijom bakterijske etiologije

Svi bolesnici s EBV-infekcijom dječje i odrasle dobi pokazuju statistički značajno veće postotke ukupnih T-limfocita u odnosu na bolesnike s limfadenopatijama gnojne etiologije. Svi bolesnici s EBV-infekcijom dječje i odrasle dobi pokazuju statistički značajno smanjene postotke ukupnih B-limfocita u odnosu na bolesnike s limfadenopatijama gnojne etiologije. Bolesnici s EBV-limfadenopatijom dječje i odrasle dobi pokazuju statistički značajno smanjene postotke pomoćničkih CD4⁺ T-limfocita u odnosu na bolesnike s limfadenopatijama gnojne etiologije. Apsolutni brojevi pomoćničkih CD4⁺ T-limfocita ne razlikuju se statistički značajno u odnosu na referentne vrijednosti specifične za dob (djeca od 3 do 5 godina, djeca od 6 do 18 godina i odrasle osobe starije od 18 godina) kod obje skupine bolesnika.

Odrasle osobe sa supurativnom limfadenopatijom također imaju apsolutne brojeve pomoćničkih CD4⁺ T-limfocita u granicama referentnih vrijednosti.

Suprotno tome, apsolutni brojevi pomoćničkih CD4⁺ T-limfocita djece do 17 godina starosti s limfadenopatijama gnojne etiologije statistički su značajno povećani u odnosu na referentne vrijednosti. Svi bolesnici s EBV-limfadenopatijom dječje i odrasle dobi pokazuju statistički značajno povećane postotke citotoksično-supresorskih CD8⁺ T-limfocita u odnosu na bolesnike sa supurativnom limfadenopatijom.

Omjeri pomoćničkih CD4⁺ i citotoksično-supresorskih CD8⁺ T-limfocita su statistički značajno manji u svim grupama bolesnika s EBV-limfadenopatijom u odnosu na bolesnike sa supurativnom limfadenopatijom. Postotci NK stanica periferne krvi svih grupa bolesnika dječje i odrasle dobi uključenih u ovo istraživanje statistički su značajno smanjeni u odnosu na referentne vrijednosti specifične za odgovarajuću dob.

Postotci aktiviranih HLA-DR⁺ T-limfocita svih bolesnika dječje i odrasle dobi s EBV-limfadenopatijom u

svim praćenim fazama bolesti statistički su značajno veći u odnosu na vrijednosti izmjerene u bolesnika sa supurativnim limfadenopatijama.

Rasprava

Broj bolesnika hospitaliziranih zbog limfadenopatije na Odjelu za zarazne bolesti KB Osijek čini ukupno 1,8 % svih primljenih, te 0,6 % se svih pregledanih u polikliničko-ambulantnoj službi. EBV infekcija u kliničkom obliku infektivne mononukleoze je najčešći etiološki faktor među nemalighnim limfadenopatijama u našoj populaciji (57,3 %). Podaci ovoga rada jasno pokazuju velik udio EBV infekcije, s limfadenopatijom kao jedinom kliničkom manifestacijom u 58 % bolesnika u dobi od 6–18 godina, 24 % u dobi od 3 do 5 godina, te u 18 % bolesnika u dobi od 19 do 30 godina. Iz literature je poznato da je EBV infekcija u dječjoj dobi uglavnom asimptomatska, u starijem djeteta i mlađeg odraslog, omjer asimptomatskih i klinički manifestnih slučajeva je 3:1 do 1:3. Subklinički oblici infekcije EBV-om su češći u najmlađoj dobi, u populacijama s niskim ekonomskim i higijenskim standardom. Sumaya i suradnici su zamijetili da 20 % djece starije od 4 godine ima pozitivna IgM VCA protutijela dulje od 9 tjedana a najdulje perzistiranje su opazili u jednog osmogodišnjeg dječaka u trajanju od 22 tjedna, te je moguće, da je od ranije aktivirani B-limfatički sustav u povećanim tonzilama trajno poticao replikativni ciklus EBV-a u inficiranim B-limfocitima. Manji dio naših ispitanika s limfadenopatijom, uobičajenim dijagnostičkim pretragama je nerazjašnjen, te je nužno proširiti dijagnostiku. Stoga je u 10 ispitanika učinjena PCR dijagnostika i u 4 ispitanika je potvrđena EBV infekcija, što dokazuje da PCR treba učiniti u serološki neriješenih limfadenopatija. Dinamika morfoloških zbivanja u EBV infekciji je brza, u prva dva tjedna prevladava citološka slika reaktivne hiperplazije s dominacijom transformiranih limfatičkih stanica i dosta plazma stanica, dok se u trećem tjednu bolesti nađe slika limfocitne hiperplazije s hiperplazijom stanica centra folikla a sam čvor je veličine iznad 1 cm. Glavna imunološka reakcija između CD8⁺ T-limfocita i virusom inficiranih stanica zbiva se u prvih 15 dana bolesti, kasnije limfni čvor ima humoralni odjek obrane, što rezultira slikom folikularne hiperplazije.

Bolesnici s bakterijskom limfadenopatijom bili su zastupljeni u manjem broju (21,8 %), u odnosu na EBV limfadenopatije. Svima je određivan i antistreptolizinski test koji je bio iznad granice normale u 6 ispitanika i iznosio je od 400–3600 IU/mL. Antistafilokokni test je bio povišen u jednog ispitanika. Serološkim pretragama (ELISA) u 6 (25 %) ispitanika svrstanih u bakterijske limfadenopatije, nađeni su IgG na EBV pozitivni, a IgM su bili negativni. U dva ispitanika s pozitivnim IgG na EBV, i u 2 ispitanika sa negativnim svim serološkim pretragama, PCR na EBV je bio pozitivan. Tako je u 4 bolesnika, koja su anamne-

stički svrstana u bakterijske limfadenopatije, otkrivena EBV limfadenopatija, zahvaljujući PCR dijagnostici. U 3 (12,5 %) ispitanika učinjena je incizija kolikvacijskog dijela čvora utvrđenog UZV pretragom. Dijagnostički neizdiferencirana ostala su 3 (12,5 %) ispitanika u kojih je, na indicaciju citologa, učinjena ekstirpacija limfnog čvora, i patohistološkom verifikacijom je utvrđena granulomatozna infiltracija. Ultrazvuk u dijagnostici limfnih čvorova ima svoje mjesto u smislu diferencijacije malignih i benignih limfadenopatija, te reaktivne hiperplazije limfnog čvora u odnosu na akutne upale limfnog čvora s mogućim uočavanjem područja kolikvacije i ciljane, UZV praćene punkcije, incizije, donosno drenaže apscesa [18–24]. Samo na temelju UZV nije moguće pouzdano isključiti malignost u manjim limfnim čvorovima te se u dijagnostičke svrhe ne mogu izbjeći invazivne metode (punkcija, kirurška biopsija) limfnog čvora. Color-doppler sonografija limfnog čvora ima visoku dijagnostičku vrijednost baziranu na perfuziji limfnog čvora. Porast perfuzije u hilusu tj. centralno, govori u prilog upale limfnog čvora a mala hilarna vaskularizacija za reaktivnu hiperplaziju limfnog čvora. Praćenjem dinamike protoka kroz limfni čvor utvrđeno je da postoje vrlo visoke brzine na kraju sistole što pouzdano isključuje metastatsku etiologiju; najniži otpor imali su akutno-upalni limfni čvorovi. Obzirom na to da je infektivna mononukleoza uzrokovana EBV-om primjer virusne infekcije kod koje ne dolazi do virusne eradikacije iz organizma već do uspostave latentne infekcije, smatra se da je upravo stanična imunost najvažniji efektorski mehanizam imunološkog sustava odgovoran za kontrolu virusne replikacije. Istraživanje stanične imunosti u akutnoj fazi EBV infekcije posebno je važno s aspekta analize mehanizama koji omogućavaju uspješnu kontrolu replikacije B-limfocitotropnog virusa. Temeljem navedenih spoznaja o važnosti stanične imunosti u ovoj bolesti, analizirali smo postotke limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi osoba s klinički i serološki verificiranom EBV-om uzrokovanom infektivnom mononukleozom. Obzirom na to da je ovim istraživanjem po prvi puta sustavno analizirana distribucija glavnih limfocitnih subpopulacija periferne krvi djece različitih dobnih skupina te odraslih osoba EBV-infekcijom, obuhvatili smo samo imunološki kompetentne bolesnike koji su se prezentirali s uobičajenom kliničkom slikom. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da akutna EBV infekcija koje se klinički prezentira kao infektivna mononukleoza značajno mijenja kvantitativne odnose subpopulacija T-limfocita, B-limfocita, pomoćničkih CD4⁺ T-limfocita, citotoksično-supresorskih CD8⁺ T-limfocita, NK stanica i aktiviranih HLA-DR⁺ T-limfocita u perifernoj krvi. Literaturni podaci o distribuciji limfocitnih subpopulacija u perifernoj krvi bolesnika s infektivnom mononukleozom odrasle dobi različite etiologije vrlo su oskudni. Jedna od metoda koja se u novije vrijeme počela primjenjivati za detekciju EBV-a u biološkim uzorcima jest kvan-

titativni PCR na EBV DNK. Kombinacija ove metode i imunofenotipizacije stanica u punktu limfnih čvorova, pružit će pouzdanije spoznaje o imunološkim zbivanjima tijekom EBV infekcije, pa i rano otkrivanje nepovoljnog imunološkog odgovora, odnosno predispoziciju za razvoj malignog limfoproliferantnog poremećaja.

Literatura

- [1] Castagnola E, Viscoli S, Di Ponzio A et al. Ulceroglandular lymphadenopathy due to *Rickettsia conorii* in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(9):766–7.
- [2] Rosenberg YJ, Anderson O, Reinhart P (1998) HIV – induced decline in blood CD4/CD8 ratios: viral killing or altered lymphocyte trafficking? *Immunol Today*, 19: 10–16.
- [3] Martinon-Torres F, Seara MJ, Del Rio Pastoriza I, Mata MB, Castro-Gago M. Parvovirus B19 infection complicated by peripheral facial palsy and parotitis with intraparotid lymphadenitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999; Mar. 18(3):307–8.
- [4] Ariga T, Nagaoka H, Miyanoshta A, Kusunoki Y, Watanabe T, Shinohara T, Sakiyama Y. Coxiella burnetii lymphadenitis: a possible fever focus in acute Q fever. *Pediatrics International*. 2000; Dec. 42(6): 711–4.
- [5] Kiraz N, Gulbas Z, Akgun Y, Uzun O. Lymphadenitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient. *Clinical Infectious Disease*. 2001; Feb. 32(3):E59–61.
- [6] Goraya JS, Virdi VS. Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis. *Postgraduate Medical Journal*. 2002; Jun. 78(920):327–9.
- [7] Witt MD, Torno MS, Sun N, Stein T. Herpes simplex virus lymphadenitis: case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; Jan. 34(1):1–6.
- [8] Rosenthal R, Vogelbach P, Gasser M, Zimmerli W. Cervical lymphadenitis-a rare case of focal listeriosis infection. 2001; May–Jun. 29(3):170–2.
- [9] Medina M, Goldfarb J, Traquina D, Seeley B, Sabella C. Cervical adenitis and deep neck infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997; Aug. 16(8): 82–4.
- [10] Whelan M, Regezi J. Focal lymphadenopathy and intermittent fever in a 17-year-old girl (clinical conference). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol & Endod*. 1997; Jun 83(6):642–5.
- [11] Agel N, Henry K, Woodrow D. Skin involvement in Kikuchi's disease: an immunocytochemical and immunofluorescence study. *Virchows Arch* 1997; 430(4):349–52.
- [12] Waggoner-Fountain LA, Hayden GF, Hendley JO. Kawasaki syndrome masquerading as bacterial lymphadenitis. *Clin Pediatr* 1995; 34(4):185–9.
- [13] Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th edition. The McGraw-Hill Companies, New York, 2001.
- [14] Mandell, Douglas, Bennett's: Principles and practise of infectious disease, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
- [15] Lopez JM, Alvarez M, Cardenas IE, Gallegos M. Cervical polyadenopathy due to Kikuchi and Fujimoto disease. *Revista Medica de Chile*. 1997; Mar. 125(3):323–7.
- [16] Veth G, Seldenrijk CA, de Maat CE. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Nederlands Journal of Medicine*. 1997; Apr. 50(4):170–3.
- [17] Schmitz S, Wolf J, Diehl V. Etiological assessment lymphadenopathy. *Internist*. 1995; Feb. 36(2):139–45.
- [18] Layfield LJ, Buhta S. Fine-needle aspiration cytology of histiocytosis X: A case report. *Diagn Cytopathol*. 1988; 4:140–143.

- [19] Branley J. Cat scratch disease. A cause of regional lymphadenitis. *Australian Family Physician*. 2001; Aug. 30(8); 751–4.
- [20] Das DK, Gupta SK, Pathak IC et al. Burkitt-type lymphoma. Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1987; 31:17–19.
- [21] Lee RE, Valaitis J, Kalis O, Sophian A, Schultz E. Lymph node examination by fine needle aspiration in patients with known or suspected malignancy. *Acta Cytol*. 1987; 31:563–572.
- [22] Kung ITM, Ng W, Yuen RWS, Chan JKC. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol*. 1990; 34:323–328.
- [23] Layfield LJ. Fine needle aspiration cytologic findings in a case of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman syndrome). *Acta Cytol*. 1990; 34:767–770.
- [24] Bakhmudov BR. Nonspecific lymphadenitis and adenophlegmon of the maxillofacial area and neck in children. *Stomatologija*. 1996; 75(6):45–7.
- [25] Gupta SN, Flaherty JP, Shaw JP. Erythema nodosum associated with reactivation tuberculous lymphadenitis (scrofula). *International Journal of Dermatology*. 2002; Mar. 41(3):173–5.
- [26] Marrak P, Kapplar J (1994) Subversion of the immune system by pathogens. *Cell* 76: 323–332.
- [27] Hardee PG, Coghlan KM, Misra D. Staphylococcal submandibular lymphadenitis of childhood. *Journal of the Irish Dental Association*. 2001; 47(3):83–5.
- [28] Cotran, et al. *Robbin's Pathologic basis of disease*, Saunders W. B., 1998.