

# Antitijela na LAV/HTLV-III virus utvrđena u dva bolesnika pod sumnjom na AIDS.

---

**Cuculić, Miroslav; Bakašun, Vjekoslav; Sindik, Jasenka; Brnčić-Dabo, Nada; Rukavina, Danijel; Mohar, Nikola; Cezner, Mladen**

*Source / Izvornik:* **Acta Facultatis Medicae Fluminensis, 1985, 40 - 46**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:658011>

*Rights / Prava:* [Attribution 3.0 Unported](#)/[Imenovanje 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## ANTITIJELA NA LAV/HTLV-III VIRUS UTVRĐENA U DVA BOLESNIKA POD SUMNJOM NA AIDS

### OUR FIRST EXPERIENCES WITH PATIENTS WITH ANTIBODIES TO LAV/HTLV-III VIRUS

MIROSLAV CUCULIĆ,<sup>1</sup> VJEKOSLAV BAKAŠUN,<sup>2</sup> JASENKA SINDIK, NADA BRNČIĆ-DABO,<sup>1</sup>  
DANIJELO RUKAVINA,<sup>3</sup> NIKOLA MOHAR,<sup>4</sup> MLADEN CEZNER<sup>1</sup>

Pregledni članak

Subject review article

**Gljučne riječi:** LAV / HTLV — III, ARC (AIDS Related Complex).

**Key words:** LAV/HTLV-III, ARC (AIDS Related Complex).

#### Sažetak

#### Summary

Tokom augusta 1985. godine hospitalizirana su na Klinici za zarazne bolesti u Rijeci dva mlada muškarca, strana državljanina, uživaoca droge intravenoznim načinom, u kojih su u Referalnom centru za AIDS u Ljubljani, ELISOM i Western-blot metodom dokazana antitijela na HTLV-III virus. Jedan od te dvojice bolesnika imao je dugotrajnu limfadenopatiju. Nekoliko mjeseci prije hospitalizacije javio se u njega umor, nesanica i bolovi u križima, febrilitet i gubitak na težini. Tri tjedna prije hospitalizacije izbio mu je genitalni herpes koji je persistirao. Uz limfopeniju, registrirana je gamaglobulinemija, uz povišenje IgM frakcije gamaglobulina. Kožni test preosjetljivosti odgođenog tipa na PPD-antigen bio je negativan kao i blastična transformacija limfocita na taj antigen. Blastična transformacija na poliklonalne mitogene PHA, ConA i PWM kao i reakcija pomiješanih limfocita u kulturi (MLR) bile su također niskih vrijednosti. Pri određivanju T i B limfocita metodom rozetiranja nađene su niske vrijednosti. Marker na B hepatitis upućivali su na protekli kontakt s HBV virusom, dok serološke pretrage na Cytomegalovirus i Epstein-Barr virus, kao i Herpes simplex virus bile su niskih vrijednosti. Bolesnik je nakon kratkog boravka na Klinici otpušten na vlastito traženje te je i otputovao u zemlju stalnog boravišta radi daljnje

During August 1985, two young men, aliens and intravenous drug users, were hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases in Rijeka. Antibodies to HTLV-III virus were proved by ELISOM and Western-blot method at the Referral Center in Ljubljana. In the first case the patient had a marked lymphadenopathy of long duration. Tiredness, insomnia, backache, febrility and weight loss appeared a few months before hospitalization. Herpes genitalis broke out three weeks before hospitalization and persisted. Gammaglobulinemia, with an increase in gamma globulin IgM fraction, was registered along with lymphopenia. Skin test for hypersensitivity to a specific type of PPD antigen was negative, as well as blastic transformation of lymphocytes to the same antigen. Blastic transformation on polyclonal mitogen PHA, ConA and PWM, as well as reaction of mixed lymphocytes in culture (MLR), were also of low values. Low values were found also when determining T and B lymphocytes. Hepatitis B markers indicated a previous HBV virus contact, while serological examinations to cytomegalovirus and Epstein-Barr virus, as kontrole. Drugi bolesnik je liječen s anamnezom i kli-

1. Klinika za infektivne bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Rijeka
2. Zavod za zaštitu zdravlja Rijeka
3. Institut za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Rijeka
4. Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Rijeka

Cuculić M. i sur.: Antitijela na LAV/HTLV-III virus utvrđena u dva bolesnika pod sumnjom na AIDS

ničkom simptomatologijom virusnog hepatitisa. Broj leukocita i diferencijalni leukogram, nivo direktnog i indirektnog bilirubina u serumu i povišeni serumski enzimi (SGOT, SGPT, LDH) govorili su u prilog virusnog hepatitisa A (IgM anti-HAV bili su pozitivni i potvrđivali svježu infekciju dok su nalazi B hepatitisa upućivali na protekli kontakt s HBV. Gamaglobulini kao i imunoglobulini klase IgG i IgM bili su povišeni. Generalizirana limfadenopatija bila je izraženija od uobičajene kod virusnog A hepatitisa. Tek na naše insistiranje bolesnik je priznao da je uzimao drogu intravenoznim putem, a to je uz ostalo bio razlog pretrage na HTLV-III. U bolesnika je u dva navrata alkalna fosfataza bila viša nego što se inače zapaža u odrasloj osobi.

Može se pretpostaviti da se radilo o holestatskom obliku hepatitisa za vrijeme te dvojne infekcije, iako se ne može isključiti mogućnost mehaničkog pritiska u toku mezenterijalne i periportalne limfadenopatije. Bolesniku nisu rađeni testovi blastične transformacije limfocita. Podatak da je ambulantno liječen zbog *Moluscum contagiosum regionis genitalis* mogao bi govoriti o postojećoj ili prolaznoj imunosupresiji. Nalazi ELISE i Western-blot stigli su nakon toga što je bolesnik na vlastiti zahtjev otpušten s liječenja. Preporučena mu je daljnja kontrola i liječenje u zemlji i mjestu boravišta. Izneseni primjeri pokazuju mogućnost unošenja infekcije HTLV-III virusom u zemlju kao i potrebu stalne kontrole, suradnju niza specijalnosti, suradnju u zemlji, međunarodnu suradnju u borbi protiv infekcije. Prije nego su potrebna daljnja istraživanja uz razmjenu stečenih iskustava u vezi s infekcijama prouzročnim HTLV-III virusom.

well as Herpes simplex virus, were of low values. After a short stay at the Clinic, the patient was discharged at his own request and left for the country of permanent residence for further control.

In the second case the patient was admitted to hospital with an anamnesis and clinical symptomatology which indicated viral hepatitis. The number of leukocytes and differential leukogram, the level of direct and indirect bilirubin in serum, increased serum enzymes (SGOT, SGPT, LDH), indicated viral hepatitis A (IgM anti HAV), were positive, and indicated a fresh infection, while findings to hepatitis B indicated a previous contact with HBV. Gamma globulins and the IgG and IgM type immunoglobulins were increased. Generalized lymphadenopathy was more pronounced than usually observed in HAV viral disease. The patient admitted taking drugs intravenously only after our insistence, which was another reason for the examination to HTLV-III. The patient had twice an increased alkaline phosphatase, which is more than usually observed in adults.

It was probably a »holestatic« form of hepatitis during this double infection, though there is a possibility of mechanical pressure during mesenteric and periportal lymphadenopathy. Lymphocyte blastic transformation tests were not made in the patient. The fact that he was treated as an outpatient for *Moluscum contagiosum regionis genitalis* might indicate an existing or temporary immunosuppression. The ELISE and Western blot findings arrived after the patient's earlier (on his own request) discharge. The patient was advised to continue further treatment and control in the country and place of permanent residence. These examples indicate that it is possible to bring into the country the HTLV-III virus infection. They also indicate the importance of continuous control and cooperation of different specialities in the country and also international cooperation in fighting this infection. Further research and exchange of experiences concerning the HTLV-III virus-caused infections is necessary too.

Sindrom stečene imunodeficijencije prvi put je službeno registriran u ljeto godine 1981. u SAD-u (1). Od tada do sredine godine 1985. registrirano je u SAD-u više od 10.000 oboljelih, a u Evropi više od 1.000, dok je u našoj zemlji Savezna komisija objavila (do početka studenog 1985.) jednog oboljelog od AIDS-a.

Radi se o novoj dosad nepoznatoj bolesti koju karakterizira epidemijski način širenja, visoka stopa mortaliteta, oštećenje imuniteta, dok u patogenozu ima još mnogo nepoznanica (2). Presudan korak u istraživanju AIDS-a učinjen je izvještavanjem godine 1983. francuskih (3), a godine 1984. američkih autora (4) o izolaciji limfocitopatskog retrovirusa nazvanog Lymphadenopathy — associated virus (LAV) odnosno humani T limfotropni virus tip III (HTLV — III) kao vjerojatnom etiološkom agensu (4). Virus HTLV — III izoliran je, naime, u visokom postotku iz stanica periferne krvi i punktata limfnih čvorova bolesnika s AIDS-om, uz izrazitu prevalenciju antitijela na taj virus u tih bolesnika kao i u tzv. rizičnoj populaciji.

Nalaz antitijela na HTLV-III upućuje na kontakt s HTLV-III, ishod kojega među ostalim, može biti i klinički manifestna bolest. Od svih eksponira-

nih infekciji, mnogi (ali ne i svi) bivaju inficirani, a u 5% do 10% inficiranih infekcija se na kraju manifestira kliničkim simptomima (4). Zbog toga, znatan broj osoba u svijetu (prema procjenama pola milijuna, od kojih sto tisuća u Evropi) pati od limfadenopatije nepoznate etiologije odnosno ARC (AIDS related complex) koji mogu biti nosioci HTLV-III. Kod AIDS-a inkubacija može biti vrlo duga i trajati nekoliko godina. Čitavo vrijeme, što treba osobito naglasiti, asimptomatske vironoze mogu prenositi infekciju (5).

AIDS Related Complex (ARC) karakterizira limfadenopatija lokalizirana na dva ili više mjesta, pored povećanih ingvinalnih limfnih žljezda, gubitak tjelesne težine od sedam ili više kilograma (više od 10% tjelesne težine) u razdoblju od tri ili više mjeseci te povišenje tjelesne temperature na 38 °C i više, često intermitentnog ili kontinuiranog toka. Od drugih simptoma javljaju se: umor, bezvoljnost kao i noćno znojenje. Svi navedeni simptomi značajni su za dijagnozu AIDS-a tek ako im se nije mogla utvrditi druga etiologije, a traju dulje od tri ili više mjeseci (6).

Laboratorijski testovi pokazuju smanjenje pomoćničkih T limfocita (Th-4) i promijenjen odnos

pomoćničkih i supresorskih subpopulacija T limfocita. Primjećuje se također anemija, leukopenija, trombocitopenija ili limfopenija. Serumski globulini su povišeni kao posljedica podražaja B limfocita s HTLV-III ili vrlo čestom popratnom infekcijom Cytomegalovirusom odnosno Epstein-Barr virusom (A. Faucio, 1985). Blastična transformacija limfocita na mitogene je smanjena, kožni testovi su negativni kao znak kožne anergije. Nivo cirkulirajućih imunokompleksa je povišen. Kao i kod kliničkih manifestacija, značajan je nalaz dvije ili više promijenjenih laboratorijskih pretraga, koje nisu posljedica neke druge bolesti ili imunosupresije (3, 4, 5, 6). U tom stadiju bolesti (uobičajeno nazvanim ARC) ne pojavljuju se još oportunističke infekcije ili tumor tako da se inficirana osoba osjeća relativno dobro i normalnog je duševnog i seksualnog kontakta (7). Još postojeća kakva takva imunološka ravnoteža može biti ponekad poremećena novim infekcijama, gladovanjem i toksičnim djelovanjem droge na organizam, a to može ubrzati javljanje oportunističkih infekcija i tumora (3, 5, 7).

Od tumora najčešće se javlja Kaposijev sarkom kao i neke druge vrste tumora, primjerice maligni limfom B limfocita (8). Među oportunističkim infekcijama najčešće se javljaju one uzrokovane s Pneumocystis carinii, Herpes zosterom, Herpes simpleksom, Cytomegalovirusom, Epstein-Barr virusom, Candidom albicans, Toxoplasmom gondii ali i čitavim nizom drugih mikroorganizama (5, 6, 7, 8). Broj uzročnika oportunističkih infekcija u bolesnika s AIDS-om povećava se i prema novijim zapažanjima, njihova učestalost ovisi i o proširenosti tog infekta na nekom području (9).

Prema podacima Regionalnog biroa WHO za probleme AIDS-a na području Evrope (Velimirović B, Wiesbaden, ožujak 1985.), do 31. prosinca 1984. registrirana su iz 17 evropskih zemalja 762 bolesnika kod kojih je analizirana pripadnost pojedinim rizičnim grupama. U 70% od tih bolesnika radilo se o muškarcima homoseksualcima ili biseksualcima, u 1,4% o uživaocima droge intravenoznim putem, a u daljnjih 1,4% o osobama koje su bile homoseksualci ili biseksualci a uz to su bili uživaoci droge intravenoznim putem. U 2,6% oboljelih radilo se o hemofiličarima koji su primali preparate krvi proizvedene od krvi inficirane s HTLV-III (10). U 1,0% bolesnih, infekcija je nastala transfuzijom inficirane krvi, a pri tome su drugi faktori rizika bili isključeni.

Vrlo značajnu grupu rizika činilo je 112 muškaraca i 48 žena (21%) od ukupnog broja u kojih rizični faktori nisu mogli biti utvrđeni. Bolesnici registrirani u Evropi bili su u velikom broju porijeklom ili su imali epidemiološku vezu s Karibima i Afrikom (10, 11). U jednog manjeg broja bolesnika (njih 12 ili 2,0%) nije bilo dovoljno podataka te nisu mogli biti uvršteni u neku od rizičnih grupa.

Broj novoprijavljenih bolesnika u svijetu i u Evropi stalno se povećava, i zasad se svakih šest mjeseci udvostručuje (11). Pretpostavlja se da će broj oboljelih u Evropi negdje poslije 1987. doseći broj dosad prijavljenih u SAD-u, tako da će tempo

širenja bolesti biti nešto sporiji negoli u Americi (1, 2, 6).

Osim dosad navedenih kliničkih i laboratorijskih pretraga za utvrđivanje infekcije ili protekle infekcije, važne su i imunološke pretrage. Prvi i najčešći primjenjivani test za otkrivanje antitijela na HTLV-III u organizmu je ELISA (Enzyme — linked immunosorbent assay). Služi kao odličan test, koji, međutim, u manjem postotku (2%) daje lažno pozitivne i lažno negativne rezultate (12). Zbog toga je općenito prihvaćeno da pozitivni nalazi ELISA testa moraju biti potvrđeni testovima maksimalne osjetljivosti, kao što su Western-blot ili IFA (immunofluorescence assay). Pri radu Western-blot metodom traže se antitijela na p24 (core polypeptide) ili gp41 (envelope glycoprotein) (13). Postojanje antitijela kod rizičnih grupa istraživano je i u našoj zemlji: Drinovec i Likar (u Ljubljani) te Simić i Vujić (u Beogradu), a Burek i suradnici iz Zagreba svoje su rezultate i objavili (10).

Zasad u liječenju bolesnika od AIDS-a nisu postignuti značajni rezultati. Pokušaji se na tom planu izvode u tri smjera. Prvenstveno, oboljelom se nastoji transplantacijom koštane srži ili prijenosom limfocita nadomjestiti oštećeni ili uništeni imunološki sustav. Drugo, imunološki sustav nastoji se podstaci na funkciju limfokinima, gama interferonom ili interleukinom 2. Kao treći način djelovanja ističe se primjena sredstava za inaktivaciju virusa suraminom ili drugim sredstvima, te konačno kombinacijom svih spomenutih mjera (14).

#### BOLESNICI I METODE RADA

U radu na znanstveno-istraživačkom programu (V-57) 0062 Medicinskog fakulteta u Rijeci), koji se odnosi na sprečavanje unošenja i suzbijanja širenja zaraznih bolesti obradili smo dva bolesnika Klinike za zarazne bolesti u kojih smo posumnjali da se radi o infekciji LAV/HTLV — virusom. Rutinske laboratorijske pretrage rađene su u laboratorijima Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a imunološki testovi za određivanje limfocitnih subpopulacija i ispitivanje njihove funkcionalne reaktivnosti u Zavodu za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci. Za jednog od ta dva bolesnika ELISA na HTLV-III rađena je u imunološkom odjelu Bolnice za zarazne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu. Serumski su metodama ELISA i Western-blot potvrđeni u Institutu za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta u Ljubljani koji je Referalni centar za dijagnostiku AIDS u SFRJ. Serumski su naknadno retestirani u Referalnom centru u Zapadnom Berlinu.

Sva dokumentacija o bolesnicima službeno je dostavljena Saveznoj komisiji za AIDS.

#### PRIKAZ PRVOG BOLESNIKA

Prvi bolesnik S. J. P. (M. broj 9338/85) je 22 godine star, muškarac, strani državljanin.

Doputovao je u SFRJ (u okolici Rijeke) 6. kolovoza 1985. Zbog lošeg općeg osjećanja, bolova u kri-

žima i febriliteta javio se liječnici primarne zdravstvene zaštite dva dana poslije 8. kolovoza. Nakon uzetih anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, liječnica (dr B. Rubeša) je bolesnika, posumnjavajući na infekciju s HTLV-III virusom uputila na Kliniku za zarazne bolesti Klinički bolnički centar Rijeka. Bolesnik je istog dana hospitaliziran.

#### Anamneza

Prije 15 mjeseci (svibnja 1984.) bolesnik je proveo bolničko odvikavanje od droge koju je uzimao intravenoznim putem. Tom prilikom mu je izvršena i punkcija limfne žljezde na vratu, i nalaz je bio bez osobitosti i sumnje na malignitet. Nakon provedenog odvikavanja počeo se sve bolje osjećati i dobio na težini. Posljednjih nekoliko mjeseci sve slabije spava, postao je »nervozan«, izgubio je otprilike 2,5 kilograma na težini. Otprilike dva mjeseca dobio je atake bolova u križima, praćene febrilitetom i znojenjem, a tri tjedna prije dolaska na pregled zapazio je mjehuriće u predjelu korijena penisa, koji ne prolaze.

#### Epidemiološki podaci

Oba roditelja su mu porijeklom iz naše zemlje, tako da u okolici Rijeke ima baku i djedove kojima svake godine dolazi u posjet. Tu je stekao mnoge prijatelje, a novu 1985. također je dočekao u našoj zemlji. Inače živi s roditeljima u jednoj stranoj zemlji. Zasad je nezaposlen.

#### Tjelesni nalaz

Bolesnik je visok, slabije uhranjen, subfebrilan, lagano hipodinamičan. Limfni čvorovi ingvinalno, aksilarno, submandibularno do veličine graha, pokoji do veličine lješnika, bezbolni, pomični od kože i podloge. U predjelu radiksa penisa ulcerozni defekt, veličine većeg nokta, djelomično epiteliziran, rubovi infiltrirani, neravni, pokrivni manjim smeđim naslagama. U centru sitan nekrotičan defekt. U okolini uz rub defekta nekoliko manjih vezikula.

Zdrijelo zacrvenjelo bez naslaga.

Hepar se palpira za oko jedan poprečni prst, a lien donjim polom.

#### Nalazi na temelju laboratorijskih pretraga

Leukociti  $9 \times 10^9/l$ , segmentirani 0,80, limfociti 0,20. Bilirubin seruma totalni 20,9 (ref. vrijednost 8,6—17,1 mmol/l), direktni 9,4 (0,0—4,3).

S protein totalni 80 g/l (60—70 g/l), Gama globulini 16,6 (8,7—15,5 g/l), alb./glob. 1,35 (1,28—2,2 g/l), Ig G 18,2 (0,8—18,2), Ig M 3,7 (0,6—2,72 g/l).

Sedimentacija eritrocita, broj eritrocita, hemoglobulin, hematokrit, MCHC, S glukoza, S amilaza, alkalna fosfataza, gama GT, LDH, AST, S ureja, S kreatinin, SGOT, SGPT, albumini seruma, alfa-1 i

alfa-2, beta frakcija globulina, Ig A, nalazi elektroлита (S kalij, natrij, ikloridi) te nalaz urina u granici normalnog.

Imunološke prtrage na »B« hepatitis: HBsAG (RIA) antigen: reaktivan, HBsAG (RIA): reaktivan dok su HBsAS protutijela, HBeAG, antigen i protutijela bili negativni.

Rezultati ostalih imunoloških testova prikazani su na tablici 1.

Tablica I

#### IMUNOLOŠKI TESTOVI U BOLESNIKA S. J. P.

##### I. Limfocitne subpopulacije

T limfociti: E rozete:  
a) aktivne — 3% (20—46)\*  
— avidne 0  
b) totalne — 21% (44—68)  
— avidne 0  
B limfociti:  
EAC rozete — 3% (11—29)  
M rozete — 0 (1—6)

##### II. Reaktivnost limfocita na poliklonske mitogene i antigene (test blastične transformacije)

a) spontana: 618 cpm\*\* (327—933\*)  
PHA = 21.450 cpm (175.000—477.000)  
ConA = 4.184 (78.000—240.000)  
PWA = 2.076 (27.000—87.000)  
b) spontana 750 cpm (PPD intrakutani test:  
PPD = 830 cpm negativan)  
Reakcija pomiješanih limfocita u kulturi (MLR)  
Autologna reakcija: 954 cpm  
Alogenička reakcija: 2.618 cpm

##### III. Antivirusna antitijela

1. ELISA (HTLV-III): pozitivan  
2. ELISA (HTLV-III) (drugi proizvođač): pozitivan  
3. WESTERN-BLOT NA HTLV-III: pozitivan  
4. Epstein Barr virus: Ig M: negativno  
Ig G: 1:80  
EBNA: 1:80  
5. Herpes simplex virus (RVK): 1:20  
6. Citomegalovirus (RVK): 1:20

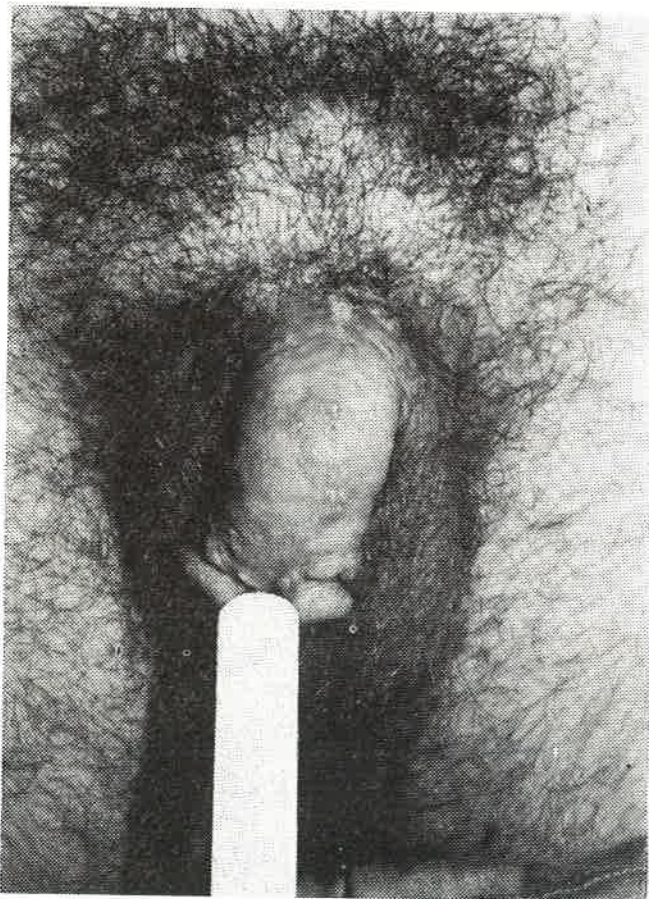
(Nalazi antivirusnih antitijela rađeni su na Institutu za mikrobiologiju, Medicinski fakultet — Ljubljana, Referalni laboratorij za dijagnostiku AIDS-a u SFRJ).

#### Tok bolesti

Bolesnik je prva tri dana subfebrilan, a zatim afebrilan. Čitavo vrijeme boravka na Klinici bolesnik se loše osjeća, slabo spava i traži sedative. Obavlja se laboratorijske i kliničke pretrage. Nalaz konzilijarnih dermatologa: Herpes simplex cum pyoderma reg. genitalis?. (Slika 1.) Nalaz oftalmologa: VOD:1,0, VO:1,0.

Vanjski očni nalaz uredan. undus Oc. utq: normalis. Nalaz radiologa: Na snimkama pluća vide se obustrano retroklavikularno i infraklavikularno stare specifične promjene u obliku kalcifikata i ožiljaka. Ostali nalaz uredan. Na Rtg-snimkama glave nalaz uredan.

\* — normalna vrijednost  
\*\* — cpm — otkucaji u minuti



Slika 1.

Rezultati prvih pretraga metodom ELISA na HTLV-III, rađeni na Odjelu za imunologiju Bolnice za zarazne bolesti »Dr Fran Mihaljević« u Zagrebu bili su testom i retestom pozitivni. Rezultat je bio poznat 44 sata nakon hospitalizacije. Bolesnik je upoznat sa stanjem i potrebi daljnje kontrole, i izjavio je da to želi učiniti u mjestu svog stalnog boravišta.

Dne 13. kolovoza 1985. bolesnik se uz suglasnost nadležnih otpušta te je tog dana napustio teritorij SFRJ.

#### PRIKAZ DRUGOG BOLESNIKA

Naš drugi bolesnik je Đ. F. (M. broj 9503/85), 22 godine star muškarac, strani državljanin.

Primljen je na Kliniku za zarazne bolesti KBC Rijeka 13. kolovoza 1985.

Uputna dijagnoza bila je: Hepatitis.

#### Anamneza

Od 5. kolovoza 1985. osjeća se klonulo, bezvoljno nema apetita. Od 7. kolovoza je febrilan, oko 38 °C. Primijetio je tamniju mokraću, a imao je mučninu i jedan put je povratio. Dan prije hospitalizacije po-  
žutio je u očima.

Kao dijete patio je od glavobolja i angine ždrijela. Drugih se bolesti ne sjeća. Prije tri mjeseca imao

je mjehuriće u predjelu spolovila koji su ambulantno označeni kao »moluska«. Promjene su bile kraćeg trajanja, otprilike tjedan dana. Liječen je i kontroliran ambulantno u mjestu boravišta.

#### Epidemiološki podaci

Prije tri mjeseca bio je u kontaktu s nekom ženom koja je imala žuticu. Puši hašiš, posljednji put pred polazak u Jugoslaviju. Tek na stalno insistiranje, četvrtog dana boravka na Klinici izjavljuje da je prije nekog vremena i u nekoliko navrata uzimao drogu intravenoznim putem.

U Jugoslaviju je doputovao 2. kolovoza 1985. Nakon kraćeg boravka u Opatiji, smjestio se s ocem i prijateljima u kućnoj radinosti u Selcu.

#### Tjelesni nalaz

Kod prijema bolesnik je afebrilan, mobilan, pri-seban, ikterične kože i bjeloočnica. Srednje je visine, nježnije osteomuskularne građe i uhranjenosti. Lagano hipodinamičan.

Jetra se palpira za oko dva poprečna prsta, a slezena donjim polom. Limfni čvorovi, ingvinalno, aksilarno i na vratu veličine trešnje. Okcipitalni do veličine graška. Čvorovi su bezbolni, pomični.

Na tablici broj 2 navedeni su rezultati laboratorijskih pretraga kod dolaska kao i u kontroli. U zagradi navedene su referalne vrijednosti.

Na tablici broj 3 prikazani su rezultati imunoloških testova na viruse.

Tablica II

#### NALAZI LABORAVORIJSKIH PRETRAGA U BOLESNIKA Đ. F.

Pretraga	Datum 14. VIII	DatumReferalna 19. VIIIvrijednost
Leukociti	6,3	seg. 0,60, Ly. 0,58, pl. 0,01, eo. 0,01.
S. bilirubin ukupni	101,2	82,5 (8,6—17,1 mmol/l)
S. bilirubin direktn (malo. ser.)	66,0	(0,0—4,3 mmol/l)
S. bilirubin fosfataz	248	447 (40—170)
S. gama Gt	172	390 (0—50)
SGOT	270	190 (0—40)
SGPT	400	573 (0—40)
LDH	542	— (70—240)
Urin, bilirubin	+	+
<b>ELEKTROFOREZA</b>		
S Proteini totalni	82 g/l	(60—70 g/l)
Alb/Glob	1,16 g/l	(1,28—2,2 g/l)
Gamaglobulini	25,1 g/l	(8,7—15,5 g/l)
<b>IMUNOFOREZA</b>		
Ig A	2,3	(0,9—4,5 g/l)
Ig G	23,2	(8—18 g/l)
Ig M	6,6	(0,6—2,72 g/l)

Ostali nalazi: sedimentacija eritrocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCHC, ŠUK, S kreatinin, S kalij, natrij i klorici — u granicama normalnog.

Tablica III

#### IMUNOLOŠKI TESTOVI U BOLESNIKA Đ. F.

##### I. Serološke pretrage na »A« i »B« virusni hepatitis

IgM anti HAV (Hepatitis A virus): POZITIVAN.  
HBsAG (RIA) protutijela: REAKTIVAN:  
HBcAG (RIA) protutijela: REAKTIVAN:  
HBsAG antigen, HBeAG antigen i protutijela: NE-REAKTIVAN.

##### II. Serološke pretrage na HTLV-III i druge viruse

1. ELISA (HTLV-III): POZITIVAN
2. ELISA (HTLV-III): POZITIVAN
3. WESTERN-BLOT na HTLV-III: POZITIVAN
4. Virus Epstein Barr: Ig M: NEGATIVAN  
Ig G: 1:160  
EBNA: 1:80
5. Herpes simplex virus (RVK): 1:20
6. Citomegalovirus (RVK): 1:20

Nalaz Instituta za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta, Ljubljana — Referalni laboratorij za dijagnostiku AIDS u SFRJ.

#### Tok bolesti

U toku boravka bolesnik je afebrilan. U početku ima gastrointestinalne tegobe koje se u toku boravka smiruju. Ikterus se vrlo postepeno smanjuje. Opće stanje se poboljšava. Devetog dana boravka na Klinici (22. kolovoza 1985.) bolesnik se na vlastiti zahtjev otpušta, budući da mu ističe valjanost konvencije. Otpušta se s dijagnozom Hepatitis (Ikterus) budući da do otpusta nisu prispjele laboratorijske pretrage kao i serološke pretrage kojima bi mogla biti utvrđena točna dijagnoza bolesti. Pri otpustu bolesniku je savjetovano da odmah otputuje u mjesto stalnog boravka radi daljnjeg liječenja.

#### RASPRAVA

Prikazani su klinički i laboratorijski podaci o dvojici bolesnika Klinike za infektivne bolesti u Rijeci u kojih su testom ELISA i Western-blot dokazana antitijela na HTLV-III virus. Radilo se o vrlo mladim muškim osobama, inače stranim državljanima, uživaocima droge intravenoznim načinom. Oba bolesnika su relativno kratko boravila u našoj zemlji, što, međutim, ne umanjuje njihovo epidemiološko značenje jer se vrlo vjerojatno radilo o virusonošama (12, 14, 15). Klinička simptomologija, limfadenopatija, praćena općim simptomima i febrilitetom dugog trajanja odgovara onoj koja se opisuje kod infekcija HTLV-III virusom (5). Persistirajući genitalni herpes, bez remisije, upućuje na mogući početak oportunističke infekcije bolesnika (16). Putovanje na odmor u Jugoslaviju moglo je utjecati na pogoršanje općeg stanja bolesnika što ih je i navelo da se jave liječniku primarne zdravstvene zaštite. Ne može se isključiti ni njihova namjera da kontroliraju svoje zdravstveno stanje s obzirom na moguću infekciju HTLV-III virusom, izvan mjesta stalnog boravišta.

Ukupni broj leukocita je u našeg prvog bolesnika bio na gornjoj granici normalnih vrijednosti, s povećanim relativnim brojem segmentiranih leukocita, kao najvjerojatnija reakcija na impetiginizirani genitalni herpes (17). Pozitivan nalaz antitijela na HBsAg i HBeAg, uz normalne vrijednosti serumskih bjelanjčevina i odnos albumina i globulina govori za proteklu infekciju s Hepatitis »B« virusom kao i protiv težeg funkcionalnog oštećenja hepata (18).

Gamaglobulini su obično povišeni kod infekcije s HTLV-III, dok bi povišena frakcija IgM imunoglobulina govorila za svježiju virusnu infekciju (15, 16). Naša daljnja ispitivanja su pokazala vrlo uočljivu imunosupresiju u našeg prvog bolesnika. U prvo me redu kožni test PPD-antigenom bio je sasvim negativan. Test blastične transformacije limfocita na taj antigen bio je također negativan (inkorporirana aktivnost jedva nešto više od spontane blastične transformacije), što upućuje na izrazitu supresiju staničnog imuniteta u našeg bolesnika, iako smo rendgenološki utvrdili postojanje starih specifičnih žarišta na plućima. Taj se nalaz slaže s podacima iz literature (9, 16, 17).

Niske vrijednosti T i B limfocita potvrđuju deficit stanica koje čine morfološku podlogu imunološke reaktivnosti. Na istoj su liniji i rezultati testova funkcionalne reaktivnosti koja je snažno potisnuta ne samo na PPD-antigen, kako je već rečeno, već i na poliklonske T mitogene (PHA i Con-A) te na PWM — poliklonski T — B mitogen.

Dosad izneseni epidemiološki podaci, klinički simptomi i rezultati laboratorijskih pretraga pokazuju da se radi o izrazitoj imunosupresiji odnosno početnoj imunodeficijenciji uzrokovanoj HTLV-III virusom, gdje je teško preći daljnji tok i ishod infekcije.

Naš drugi bolesnik imao je tipičnu anamnezu za virusni hepatitis, karakteristični klinički nalaz i nalaze laboratorijskih pretraga kao i pozitivan IgM antitijela na Hepatitis A virus. On se nakon dolaska u našu zemlju na ljetovanje razbolio od epidemičkog hepatitisa.

Nešto izraženija i lymphadenopathia nego što se inače primjećuje kod epidemičkog hepatitisa kao i podatak o uzimanju droge intravenoznim putem bio je razlogom da smo pomislili na mogućnost infekcije s HTLV-III virusom.

Bolesnik je imao povišenu alkalnu fosfatazu, s laganim porastom vrijednosti u kontroli, što uz negativnu urobilinogenuriju govori u prilog intrahepatične holestoze »periportalnom tipu virusnog hepatitisa« (18).

U našeg je bolesnika postojao i pritisak povećanih abdominalnih (periportalnih) limfnih žlijezda, što je moglo imati utjecaj na holestazu. Gamaglobulini su bili povišeni, tako da je albuminski i globulinski kvocijent nizak, najvjerojatnije zbog lezije hepatocita te podraženih B limfocita i povećane produkcije gamaglobulina (Fauci AS 1985. cit. 14). Povišeni Ig G i IgM imunoglobulini upućuju na svježiju infekciju, u ovom slučaju dvojnju infekciju HAV i

HTLV-III virusom (15). Markeri na B hepatitis HBsAG i HBcAg pozitivan nalaz antitijela govore za prethodni kontakt HB virusom, dok serološke pretrage na citomegalovirus i Epstein-Barr virus ne upućuju na svježiju infekciju (8, 18). Zbog relativno kratkog vremena promatranja bolesnika vrlo je teško reći u kolikoj mjeri se u našeg bolesnika radi o otprije oštećenoj jetri s obzirom na kontakt s HBV, drogom i drugim faktorima, a koliko udio u tome ima dvostruka infekcija, najvjerojatnije dugotrajnija s HTLV-III virusom i svježija s HAV (18, 19). Prema dosadašnjim i sadašnjim shvaćanjima infekcija Hepatitis A virusom ne spada među oportunističke infekcije (20). U nama dostupnoj literaturi nismo našli opise istodobne infekcije s HTLV-III virusom, te pretpostavljamo da takva zapažanja mogu biti zanimljiva u toku daljnjih istraživanja tih bolesti. Testovi blastične transformacije T i B limfocita i ispitivanja celularnog imuniteta kožnim testovima nisu rađeni, tako da o stanju imunosupresije nemamo podataka. Prema anamnestičkim podacima bolesnik je imao »mollusca« (Molluscum contagiosum) i liječio se ambulantno.

Molluscum contagiosum češće se nalazi u toku dugih imunosupresivnih stanja, pa se to moglo dogoditi i u našeg bolesnika (21). Za tog našeg drugog bolesnika bitno je da su rezultati pretraga na HAV i HTLV-III virus stigli nakon otpusta s liječenja, što upućuje na veliko epidemiološko značenje unesenih infekcija. Prema obavijesti dobivenoj od prof. B. Drinovca, koji je serume nosio prilikom studijskog puta na retestiranje u jedan regionalni Centar za dijagnostiku AIDS-a u Evropi, naš bolesnik dotad nije bio registriran kao nosilac antitijela ili viruso-noša odnosno bolesnik.

Zbog velikog turističkog i pomorskog prometa područje Rijeke je slično kao i druga turistička područja izloženiye nosu infekcija u zemlju u odnosu prema područjima gdje je takav promet manji. U borbi protiv unošenja i širenja infekcija u zemlji potrebna je uska suradnja niza specijalnosti i službi. Na prvome mjestu treba istaknuti značenje sistematske edukacije zdravstvenih radnika kao i stanovništva, upoznavanje sa zdravstvenim i javnozdravstvenim problemima koji se javljaju ili se mogu javiti nevezani uz veći turistički i pomorski promet.

#### LITERATURA

1. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report-Centres for Diseases Control) Atlanta 1981., 30:250—252.
2. WHO Weekly Epidemiological Record 1985., 60: 129—139.
3. Barre-Sinoussi, F., Chermann J. C., Rey, F., et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), Science 1983., 220:868—871.

4. Gallo R. C., Salahudin S. Z., Popovic M. et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS. Science 1984., 224:500—503.
5. CDC: Update Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). United States MMWR. 1984., 32:688—691.
6. Velimirović B.: Situation von AIDS in Europa. Mich. Med. Wschr. 1984., 126:1369—1371.
7. Mortimer P. P., Jesson W. J., Vandervelde E. M., Pereira M. S.: Prevalence of antibody to human T lymphotropic virus type III by risk group and area, United Kingdom 1978—84. Br. Med J 1985., 290:1176—1178.
8. Burkens R. L., Gal A. A., Stewart M. et al.: Simultaneous Occurrence of Pneumocystis carinii Pneumonia, Cytomegalovirus Infection, Kaposi sarcoma and B-Immunoblastic Sarcoma in Homosexual man. JAMA 1985., 253:3425—3428.
9. Fischl M. A., Pitchenik A. E., Spira T. J.: Tuberculosis Brain Abscess and Toxoplasma Encephalitis in Patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. JAMA 1985., 253:3428—3430.
10. Burek, V., Hudolin, V., Sakoman, S.: Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS, SIDA) Analiza Anti HTLV-III u rizičnim skupinama naše populacije. I Kongres imunologa Jugoslavije. Opatija 1985. Knjiga sažetaka p. 54.
11. Velimirović B.: Sind die Tropen Ursprungsgebiete des AIDS. Mitt. Osterr. Ges. Tropend. Parasitol. 1984., 6:227—233.
12. Velimirović B.: Blut und Blutderivate. Bundesgesund bl. 1985., 23:13—20.
13. Carison J. R., Bryant M. M., Hindrichs S. H. et al.: AIDS serology Testing in Low and High Risk Groups. JAMA 1985., 253:3405—3408.
14. Goldsmith, M. F.: Medical News. JAMA 1985., 253: 3369—3384.
15. Aiuti P., Rossi P., Sirianni M. C. et al.: IgM and IgG antibodies to human T cell lymphotropic (HTLV-III) in lymphadenopathy syndrome and subjects at risk for AIDS in Italy. Br. Med. J. 1985., 291:165—166.
16. Fauci A. S., Macner A. M., Longo D. et al AIDS: Epidemiological, clinical, immunological and therapeutic considerations. Ann Intern Med., 1984., 100: 92—106.
17. Kestens L., Biggar R., Melbye M. et al.: Absence of immunosuppression in healthy subjects from Eastern Zaire who are positive for HTLV-III antibody. N Engl J Med. 1985., 312:1517—1518.
18. Kostić, Z., Maček, P., Burek, V. i sur.: Značenje anti-hepatitis A imunoglobulina M (anti HAV IgM) u kliničkoj dijagnostici virusnih hepatitisa. Liječ. Vjesnik 1985., 107:108—112.
19. Shubach J., Haller, O., Vogt, M.: Antibodies to HTLV-III in Swiss patients with AIDS and Præ AIDS and in groups at risk for AIDS. N Engl J Med. 1985., 312:265—270.
20. Curran William J.: AIDS research and »The Window of the Opportunity« N Engl J Med 1985., 312:903—904.
21. Jason J., Mc Dougal J. S., Holman R. S., et al.: Human T lymphotropic Retrovirus Type III (Lymphadenopathy Associated Virus Antibody. JAMA 1985., 253:3409—3415.
22. Corey Lawrence: Warts and Molluscum contagiosum. In Harisons Principles of Internal Medicine, Tenth Edition 1984., 1174—1175.

## TRANSPLANTACIJA BUBREGA, MEDICINSKI, ETIČKI

### I ORGANIZACIJSKI PROBLEMI\*\*\*

#### KIDNEY TRANSPLANTATION MEDICAL, ETHICAL AND ORGANISATION PROBLEMS

VINKO FRANČIŠKOVIĆ, JERKO ZEC, PETAR ORLIĆ, MIOMIR ZELIĆ, ĐURĐA MATIĆ-GLAŽAR

Pregledni članak

Subject review article

**Ključne riječi:** transplantacija bubrega, medicinski problemi, etički problemi, organizacija

**Key words:** kidney transplatation, medical problems, ethical problems, organisation

#### Sažetak

#### Summary

U proteklih četvrt stoljeća transplantacija bubrega se afirmirala kao uspješan način liječenja terminalne renalne insuficijencije. U našem centru u toku 10 godina i 9 mjeseci izvršili smo 203 presađivanja bubrega, 139 sa živog i 64 s umrle osobe. Bolesnici su nakon transplantacije podvrgnuti imunosupresivnom liječenju u cilju održavanja transplantata.

Na žalost većina komplikacija uzrokovana je imunosupresijom. Živi davalac se podvrgava većem operativnom zahvatu u želji da pomogne članu svoje obitelji. Pri tom je obaviješten o mogućnosti neuspjeha transplantacije. Transplantacija s umrle osobe daje nešto lošije rezultate u preživljavanju, ali zadovoljavajuće. Citava zajednica mora težiti omasovljavanju tog oblika transplantacije, a najveću pomoć mogu pružiti upravo medicinari u čijim se ustanovama liječe bolesnici s cerebralnom smrću — potencijalni davaoci bubrega.

During the last 25 years kidney transplantation has become a successful therapy for terminal kidney failure. In the course of the last 10 years and 9 months 203 kidney transplantations were performed in our Centre, 139 from living and 64 from cadaveric donors. The transplanted patients were given immunosuppressive therapy from which the majority of complications result. The living donor undergoes a major operation in order to help a member of his family. He has to be informed about the possibility of transplant failure. The transplantations from cadaveric donors are followed with less success, but the results are acceptable. All efforts should be directed to the greatest possible number of cadaveric kidneys. This could be achieved only in close collaboration with the departments treating cerebrally dead persons i.e. potential kidney donors.

\* Rad napisan prema predavanju održanom na simpoziju ZLH Rijeke »Novosti i suvremena dostignuća u javnom zdravstvu i kliničkoj medicini« 20. XI 1981.

\*\* Rad je djelimično sufinanciran sredstvima SIZ-a V SR Hrvatske.