

Etiologija encefalitisa u djece i adolescenata

Čučić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:476255>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Ana Čučić

**ETIOLOGIJA ENCEFALITISA U DJECE
I ADOLESCENATA**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

Ana Čučić

**ETIOLOGIJA ENCEFALITISA U DJECE
I ADOLESCENATA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za infektivne bolesti djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb pod vodstvom Izv. prof. dr. sc. Gorana Tešovića, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

SADRŽAJ

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. ETIOLOGIJA..... | 2 |
| 1.1.1. INFEKTIVNI (PRIMARNI) I POSTINFEKTIVNI ENCEFALITISI..... | 2 |
| 1.1.2. FIRES..... | 8 |
| 1.1.3. AUTOIMUNI I PARANEOPLASTIČNI ENCEFALITISI..... | 8 |
| | |
| 2. CILJ RADA | 13 |
| 3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA | 14 |
| 3.1. ISPITANICI..... | 14 |
| 3.2. STATISTIČKE METODE..... | 14 |
| | |
| 4. REZULTATI | 15 |
| 5. RASPRAVA | 17 |
| 6. ZAKLJUČAK | 19 |
| 7. ZAHVALE | 20 |
| 8. LITERATURA | 21 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 23 |

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis

AE – autoimuna encefalopatija

BHS – A – beta hemolitički streptokok serološke skupine A

CMV – citomegalovirus

CSL – cerebrospinalni likvor

EBV- Epstein-Barr virus

EV-71 – enterovirus 71

FIRES- eng. febrile infection-related epilepsy syndrome

EEG - elektroencefalogram

HHV-6 – humani herpes virus - 6

HIV-virus humane imunodeficijencije

HSV – herpes simpleks virus

IVIG – intravenozni imunoglobulini

LE – limbički encefalitis

MO-PA-RU – morbili-parotitis-rubeola

MR- magnetska rezonanca

NMDAR – N-metil-D-aspartatni receptori

NPEV – nonpolio enterovirus

PANDAS – engl. pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders with streptococcal infections

PCR- lančana reakcija polimeraze, eng. polymerase chain reaction

PET – pozitronska emisijska tomografija

RNK – ribonukleinska kiselina

SŽS – središnji živčani sustav

DI-TE-PER- difterija-tetanus-pertusis

WNV – virus zapadnog Nila (eng. West Nile virus)

VZV - varicela zoster virus

SAŽETAK

Etiologija encefalitisa u djece i adolescenata

Ana Čučić

Encefalitis je upalni proces koji zahvaća moždani parenhim i posljedično dovodi do poremećaja moždane funkcije. U većini slučajeva upalni proces istodobno zahvaća i moždane ovojnice i tada govorimo o meningoencefalitisu. Prema etiologiji dijelimo ih na infektivne (primarne) i postinfektivne, u koje se ubrajaju i postvakcinalni, te autoimuni encefalitis. Među infektivnim encefalitisima najčešći uzročnici su virusi i to herpes simplex virus (HSV) tip 1 i 2, nonpolio enterovirusi (NPEV), te arbovirusi (virusi koje prenose člankonožci). Iako je poznato više od 100 uzročnika akutnog encefalitisa više od 60% slučajeva ostane etiološki nedokazano. Autoimune encefalopatije etiološki se mogu podijeliti u paraneoplastične i ne paraneoplastične. Simptomi i znakovi autoimunog encefalitisa najčešće uključuju glavobolju, promjene u ponašanju, poremećaje pamćenja, poremećaje spavanja, epileptičke napadaje pa čak i poremećaje svijesti. Kod odraslih češće su autoimune encefalopatije paraneoplastične etiologije, uzrokovane protutijelima na intracelularne antigene (Ma2, Hu) koje slabo reagiraju na imunoterapiju. Kod djece i adolescenata češći su encefalitis uzrokovani protutijelima na površinske, odnosno sinaptičke antigene (NMDAR). U ovom radu prikazana je etiologija encefalitisa, te analiza podataka prikupljenih na 83 bolesnika koja su se liječila u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u periodu od 1.1.2011. do 31.12.2015. godine pod tom dijagnozom. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem uspoređeni su s prethodnom studijom koja je analizirala etiologiju encefalitisa u djece i adolescenata u razdoblju 2000. – 2010. U odnosu na prethodno razdoblje razvidan je porast broja bolesnika s etiološki utvrđenom dijagnozom.

Ključne riječi: etiologija, infektivni encefalitis, autoimuni encefalitis

SUMMARY

Etiology of encephalitis in children and adolescents

Ana Čučić

Encephalitis is a brain parenchyma inflammation leading to the impairment of brain function. In majority of cases, inflammation concurrently spreads to brain membranes, leading to meningoencephalitis. The encephalitis can be due to its etiology categorized into infectious (primary), post-infectious (which includes post-vaccinal), and autoimmune. Viral infections, primarily herpes simplex virus (HSV) 1 and 2, non-polio enteroviruses, and arboviruses (arthropod borne) are the most common causes of infectious encephalitis. Although more than 100 infectious agents can cause acute encephalitis, in only 60% of cases the underlying etiology is identified. Etiology of autoimmune encephalopathies can be divided into paraneoplastic and non-paraneoplastic. Symptoms and signs of autoimmune encephalitis commonly include headache, behavioral changes, memory and sleep disturbances, seizures, and impaired consciousness. In adults, the autoimmune encephalopathies are most commonly paraneoplastic in nature and respond poorly to the immunosuppressive therapy. In children and adolescents, autoimmune encephalopathies are more commonly caused by autoantibodies targeting surface or synapse antigens (NMDAR). This thesis reviews the encephalitis etiology and presents the data on 83 with encephalitis treated at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević” from January 1, 2011 to December 31, 2015. Results were compared to previous data obtained from study covering 11-years period (2000 – 2010). Significantly difference in the number of etiologically confirmed cases were found.

Key words: etiology, infectious encephalitis, autoimmune encephalitis

1. UVOD

Encefalitis je upala moždanog parenhima i posljedično dovodi do poremećaja moždane funkcije. Vrlo se rijetko javlja izolirano, bez upale moždanih ovojnica. Dakle, češće govorimo o meningoencefalitisu, odnosno o meningoecefalomijelitisu ako je upalom zahvaćena i leđna moždina. U slučajevima gdje je upalom zahvaćeno područje ponsa, produljene moždine i malog mozga govorimo o rombencefalitisu. Lokalizacija upalnih promjena unutar SŽS-a donekle sugerira etiologiju bolesti. Uzročnici encefalitisa su brojni, ali uobičajeno se podrazumijeva virusna etiologija, jer je ona najčešća. Klinička slika encefalitisa, bez obzira na etiologiju je vrlo slična te je potrebna dobra dijagnostika da se dokaže o kojem je etiološkom entitetu riječ.

Encefalitis je u pravilu akutna febrilna bolest s kvantitativnim i kvalitativnim poremećajem svijesti. Kvantitativni poremećaj svijesti varira u rasponu od pospanosti do kome, dok su kvalitativni poremećaji karakterizirani konfuzijom, delirijem, deluzijama, vidnim i slušnim halucinacijama. Konvulzije su kod encefalitičnih bolesnika vrlo česte, a u težim oblicima bolesti javljaju se u čak do 50% slučajeva. Vrlo često bolest započinje upravo epileptičkom atakom ili čak konvulzivnim statusom (Lepur 2006).

Stanje koje klinički odgovara encefalitisu u kojem se javljaju vrlo slični simptomi poput poremećaja svijesti i disanja te konvulzije, a nema upalnih promjena u mozgu nazivamo encefalopatijom (Božinović 2009).

1.1. Etiologija

Encefalitis se prema uzroku dijele na infektivne (primarne) i postinfektivne, u koje se ubrajaju i postvakcinalni te autoimune encefalitise. U mnogim slučajevima etiologija ostaje nepoznata (Hardarson 2015).

1.1.1. Infektivni (primarni) i postinfektivni encefalitis

Najčešći su uzročnici infektivnih encefalitisa virusi, a poznato je više od 100 različitih virusa koji mogu uzrokovati akutni encefalitis. Najčešće se kao uzročnici dokazuju: herpes simpleks virus (*HSV*) tip 1 i 2, nonpolio enterovirusi (*NPEV*), te arbovirusi – *KME*; *WNV*, *LaCross*... (prenose ih člankonošci).

HSV:

HSV je najčešći uzročnik sporadičnih slučajeva encefalitisa i uzrokom je 10–20% svih virusnih encefalitisa. Herpesni encefalitis rutinski se dokazuje metodama molekularne biologije (lančana reakcija polimerazom, eng. polymerase chain reaction, PCR) i jedna je od prvih virusnih bolesti za koje je ustanovljeno učinkovito antivirusno liječenje. Bolest se pojavljuje tokom cijele godine. Trećina bolesnika mlađa je od 20 godina. Letalitet neliječene bolesti prelazi 70%, a preživjeli imaju teške neurološke posljedice. Poznata su dva tipa virusa: *HSV* tip 1 koji se najčešće javlja kod djece i odraslih i *HSV* tip 2 od kojeg obično obolijeva novorođenčad koja virus akviriraju tijekom porođaja. *HSV2* infekcija očituje se kao teška bolest s multiorganskom prezentacijom (i meningoencefalitisom). Povoljnija je situacija za novorođenče koje akvirira tip 1 *HSV*–encefalitis jer se u tom slučaju ne radi o generaliziranoj infekciji, već je zahvaćen „samo“ mozak na vrlo sličan način kao u starije djece i odraslih. Takva djeca imaju značajno bolju prognozu te je oko 40% preživjele djece normalnog

psihomotornog razvoja. Patogeneza HSV–encefalitisa nije u potpunosti razjašnjena i nije isključena mogućnost reaktivacije virusa latentnog u mozgovini. Lijek izbora je aciklovir.

Kliničke i laboratorijske osobitosti HSV–encefalitisa (Hardarson 2015):

- pleocitoza u CSL (94%)
- povišeni proteini u CSL (50%)
- promjene u EEG–u (94%)
- halucinacije (88%).

Tablica 1. Bolesti koje mogu imitirati HSV–encefalitis (prema Begovac et al. 2006)

| Bolesti koje mogu imitirati HSV–encefalitis |
|--|
| - apsces ili subduralni empijem (bakterije, gljive, TBC) |
| - tuberkuloza |
| - kriptokokza |
| - toksoplazmoza |
| - rikecioze |
| - druge virusne infekcije SŽS–a: CMV, influenza, EBV, mumps, arbovirusi... |
| - subduralni hematoma |
| - vaskularne bolesti |
| - toksična encefalopatija |
| - Reyeov sindrom |
| - tumori |

ENTEROVIRUSI:

- NPEV (Echo, Parecho, Coxsackie A i B, Enterovirusi označeni brojem) su najčešći uzročnici virusnog (aseptičnog) meningitisa, ali se često dokazuju i kao uzročnici encefalitisa i više od 30 tipova NPEV je povezano s encefalitisom. Najzastupljeniji je *Echovirus tip 9*, dok je Enterovirus 71 (*EV 71*) prepoznat kao uzročnik epidemija s

većim brojem slučajeva rombencefalitisa. U toj epidemiji većina oboljelih bila je mlađa od pet godina, a letalitet je iznosio 19%.

Za enteroviruse (osim za polio) ne postoji učinkovito cjepivo. U tijeku je razvoj cjepiva i protiv *EV 71*, a prvi su rezultati ohrabrujući. U liječenju kroničnog enterovirusnog encefalomijelitisa kod imunodeficientnih bolesnika s hipogamaglobulinemijom korisnim su se pokazali imunoglobulini.

Enterovirusi se javljaju sezonski u ljetnom periodu.

ARBOVIRUSI:

Encefalitisi uzrokovani arbovirusima su endemske bolesti i u svijetu postoji desetak arbovirusnih encefalitisa. Među poznatijima su:

- Krpeljni meningoencefalitis (*KME*) – je zoonoza od koje godišnje oboli preko 10000 ljudi u Europi i Aziji, najčešće nakon ujeda zaraženog krpelja. U nas ga najviše ima u sjeverozapadnim krajevima (okolica Koprivnice, Zagreba, Varaždina, Našica...). Virus *KME* jest RNK virus pripadnik porodice *flavivirusa*. Bolest se javlja endemično s povremenim manjim epidemijama i ima sezonski karakter te se javlja se od proljeća do jeseni. Bolest se obično javlja u osoba generativnej dobi, rijetko u djece, što govori podatak da je zabilježeno svega par slučajeva u zadnjih pet godina (Lepur 2006). Dijagnoza se postavlja temeljem enzimskog imunotesta (ELISA), određivanjem IgM i IgG protutijela u krvi ili CSL-u. Moguće je i PCR metodom detektirati virusnu RNK, ali samo dok traje prva faza bolesti – viremija, u kojoj se najčešće javljaju opći infektivni simptomi. Druga faza bolesti praćena je povraćanjem, fotofobijom, ukočenošću vrata, paralizama i konvulzijama. *KME* se liječi simptomatski, a najbolja prevencija je cijepljenje (Miletić–Medved et al. 2011).

- *La Crosse* encefalitis – najčešći uzročnik infekcija SŽS u Sjevernoj Americi i od njega obolijevaju djeca u dobi od 5–9 godina. Često su prisutne konvulzije (50%), na EEG-u se mogu vidjeti žarišne promjene, a prisutnost eritrocita u CSL asocira na *HSV* infekciju središnjeg živčanog sustava. Javlja se sezonski u periodu od 7–9 mjeseca.
- *West Nile virus* (virus zapadnog Nila) – prenosi se putem uboda komarca, bolesti SŽS razvije samo oko 1% inficiranih osoba i to češće odrasli, mada i djeca mogu oboljeti, ali rijetko. Najviše se pojavljuje na prostorima Afrike, Azije i Sjeverne Amerike, a posljednjih je godina etabliran kao endemska bolest i u nekim zemljama Europe, uključujući i kontinentalni dio Hrvatske.
- *Japanski* (Azija), *zapadni i istočni konjski* (Sjeverna i Južna Amerika) i *Venecuelanski konjski* encefalitis (Sjeverna i Južna Amerika) (Hardarson 2015).

Virus *influenzae* je relativno čest uzročnik poremećaja moždane funkcije bilo da se radi o tranzitornoj encefalopatiji ili encefalitisu. Ostali značajniji uzročnici virusnih encefalitisa su: *virus varicella-zoster (VZV)*, *CMV*, *EBV*, *HIV-1*, *HHV-6* i *virus bjesnoće*. (Miše et al 2011.)

U parainfekcijske encefalopatije svrstavamo akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM), autoimuni cerebelitis i pedijatrijske autoimune neuropsihijatrijske bolesti udružene s infekcijom beta hemolitičkim streptokokom grupe A (BHS-A) (engl. pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders with streptococcal infections, PANDAS) (Barišić et al. 2014).

ADEM

Akutni diseminirani encefalomijelitis je imunogeno posredovana upalna bolest središnjeg živčanog sustava, koju može izazvati bezazlena infekcija ili cijepljenje. Najčešće zahvaća bijelu tvar mozga i/ili leđne moždine. ADEM se najčešće javlja u djece, iako se može javiti u bilo kojoj dobi (Meštrović 2013).

- *Postinfekcijski* – obično mu predhodi virusna ili bakterijska infekcija, najčešće nespecifična upala gornjih dišnih puteva što je potvrđeno kod 72–77% pacijenata. Najviše slučajeva javlja se u zimsko i proljetno doba (Lotze & Chadwick 2014)
- *Postvakcinalni* – manje od 5% svih ADEM-a prati cijepljenje te je povezano s cjepivom protiv bjesnoće, hepatitisa B, influence, Di-Te-Per, Mo-Pa-Ru, pneumokoka, polio i varicella. Najčešće se postvakcinalni ADEM povezuje sa cjepivom protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (Lotze & Chadwick 2014).

Adem je najčešće monofazna bolest koja počinje obično 2 dana do 4 tjedna nakon virusne infekcije ili cijepljenja. Početni simptomi su vrućica, malaksalost, glavobolja, mučnina, povraćanje, pozitivni meningealni znakovi i poremećaji svijesti. Unutar nekoliko sati ili dana pojavljuju se neurološki simptomi, poput poremećaja pokreta (60–95%), akutne hemiplegije (76%), ataksije (18–65%), paralize kranijalnih živaca (22–45%), gubitka vida (7–23%), konvulzija (13–35%), parapareza i paraplegija (24%) i poremećaja govora (5–21%), s razvojem poremećaja stanja svijesti od letargije do kome, kao i zatajenja disanja (11–16%).

Ako se u kliničkoj slici pojave jedan ili više relapsa ADEM-A, uključujući encefalopatiju i multifokalne deficite te nastanak novih lezija vidljivih na MR-u govorimo o multifaznom ADEM-u.

Tablica 2. Uzročnici povezani sa akutnim diseminiranim encefalomijelitisom (prema Meštrović M. *Pediatr Croat* 2013; 57 (supl 1): 29–35.)

| VIRUSI | BAKTERIJE | CJEPIVA |
|------------------|------------------------------|--------------|
| Varicella zoster | BHS – A | Morbili |
| EBV | <i>Streptococcus pyogens</i> | Rubeola |
| CMV | <i>Salmonella</i> | Meningitis A |
| Morbilli | <i>Chlamydia</i> | Meningitis C |
| Rubeolla | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | Influenza |
| Parotitis | <i>Legionella</i> | Varicella |
| Hepatitis A | <i>Leptospira</i> | BCG |
| Hepatitis B | <i>Borrelia burgdorferi</i> | Rabies |
| Adenovirus | <i>Rickettsia</i> | Pertusis |
| Influenza | <i>Campylobacter</i> | Tetanus |
| Coxsackie | | |
| HIV | | |
| Rotavirus | | |

Kod kliničke slike i simptoma koji ukazuju na mogući ADEM, dijagnoza ADEM–a potvrđuje se pretragama CSL–a te magnetskom rezonancom (MR), koja je ujedno i najvažnija dijagnostička pretraga kod ove bolesti (Meštrović 2011.)

Liječenje ADEM–a provodi se najčešće steroidima, ponekad (u teških oblika) kombinacijom steroida i plazmafereze. U bolesnika mlađih od 1 godine ne daju se steroidi nego IVIg (Miše et al. 2011).

Osim virusa, encefalitise mogu uzrokovati i bakterije, gljivice i paraziti. U našim krajevima treba izdvojiti: *Listeria monocytogeneses*, *Borrelia burgdorferi* (neuroborelijoza), *Bartonella hensellae* (bolest mačjeg ogreba), *Mycobacterium tuberculosis* i dr (Miše et al. 2011).

1.1.2. FIRES (*Febrile infection–related epilepsy syndrome*)

Groznicom izazvana epileptička encefalopatija u djece školske dobi je poražavajuće stanje koje prati dugotrajni uporni epileptički status najčešće okinut banalnom febrilnom infekcijom nepoznatog uzročnika.

Bolest se javlja kod predhodno zdrave djece obično 2–14 dana nakon febrilne infekcije. Karakterizirana je konvulzivnim statusom te izostaju dokazi infekcije ili upalnog procesa u mozgu. EEG nalaz je difuzno usporen ili s multifokalnim promjenama. Epileptički status je izrazito otporan i ne može se suzbiti antikonvulzivnim lijekovima, a može potrajati duže od mjesec dana. Najčešće rezultira različitim kognitivnim oštećenjima poput gubitka govora, pamćenja i svijesti. Akutna faza prelazi u kroničnu bez latentnog perioda (van Baalen 2010).

1.1.3. AUTOIMUNI I PARANEOPLASTIČNI ENCEFALITISI

Autoimune encefalopatije (AE) klinički se manifestiraju znakovima limbičkog ili difuznog encefalitisa, a prema etiologiji mogu se podijeliti u paraneoplastične i ne–paraneoplastične. Njihov razvoj osim tumorskih mogu potaknuti i virusni antigeni, no najčešće okidači ostaju neprepoznati (Barišić et al. 2014).

Paraneoplastični neurološki sindromi su heterogena grupa neuroloških poremećaja udruženih sa sustavnim karcinomom koji nije uzrokovan metastazama, metaboličkim i nutritivnim deficitima, infekcijama i koagulopatijom. Ovi sindromi mogu utjecati na bilo koji dio živčanog sustava, od kore mozga, do živčano mišićnih spojnica i samih mišića, oštećujući ili jedno ili više područja. Gotovo sve vrste karcinoma povezuju se s paraneoplastičnim encefalomijelitisom ili njegovim varijantama (limbički encefalitis, encefalitis moždanog debla, mijelitis). Većina pacijenata s paraneoplastičnim encefalitisom posjeduje anti–Hu antitijela. Ta antitijela napadaju neurone, tj. proteine u jezgri RNK tih neurona te tako dolazi do osjetne neuropatije i encefalomijelitisa. Ako je upalni proces lokaliziran na strukture

limbičkog sustava, a uzrokuje kognitivni nedostatak zajedno s poremećajem percepcije, promjenama ponašanja i poremećajima spavanja, govorimo o limbičkom encefalitisu.

Limbički encefalitis bilo paraneoplastični ili autoimuni karakteriziran je akutnim i subakutnim promjenama raspoloženja i ponašanja, problemima u kratkoročnom pamćenju, kompleksnim – parcijalnim napadajima i kognitivnom disfunkcijom. Disfunkcija hipotalamusa može dovesti do hipotermije, somnolencije i endokrinoloških poremećaja. Simptomi se razvijaju i evoluiraju tijekom dana i tjedana, pa u nekim slučajevima i mjesecima. Većina pacijenta su odrasli iako je prijavljen i slučaj pacijenta oboljelog od limbičkog encefalitisa (LE) mlađeg od jedne godine.

EEG nalazi uključuju fokalni ili generalizirani usporen rad mozga i /ili epileptičnu aktivnost koja je najveća u sljepoočnim regijama.

MR može prikazati područja hiperintenziteta i /ili povećan kontrast u medijalnim sljepoočnim režnjevima.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) može prikazivati hipermetabolizam (ili u kasnijim stadijima hipometabolizam) u medijalnim sljepoočnim režnjevima.

Najčešće neoplazme povezane s paraneoplastičnim limbičkim encefalitisom jesu mikrocelularni karcinom pluća, tumori testisa, karcinom dojke i Hodgkinov limfom (Dalmau & Rosenfeld 2016).

Bilo koja antitijela koja su dokazana kod paraneoplastičnog encefalomijelitisa mogu biti povezana s disfunkcijom moždanog debla. Pacijenti s mikrocelularnim karcinomom pluća obično imaju prisutna anti-Hu antitijela, dok pacijenti s rakom testisa većinom imaju prisutna anti-Ma2 antitijela. Kod djece veća je vjerojatnost autoimunog encefalitisa od paraneoplastičnog. Francuski centar za paraneoplastični neurološki sindrom utvrdio je da kod 6 od 8-ero djece koja su imala anti-Hu encefalitis nije pronađen tumor, dok je u 243 odraslih, maligna bolest pronađena u svih bolesnika s anti-Hu encefalitisom. Rano prepoznavanje

paraneoplastičnog encefalomijelitisa i brzo liječenje usmjereno na uništavanje tumora vrlo je važno u stabilizaciji ili ponekad poboljšanju neuroloških simptoma pa čak i manjoj smrtnosti. Imunoterapija (kortikosteroidi, imunoglobulini, plazmafereza itd.) davana zajedno s antitumorskom terapijom ili samostalno pokazala je stabilizaciju stanja kod manjeg broja pacijenata. Kod djece je primjećeno da je sindrom više otporan na liječenje, praćen dugoročnim sekvelama tvrdokornih epileptičkih napadaja i kognitivnim poremećajima.

Anti–Ma2 encefalitis: tumor testisa povezan s anti–Ma2 (ili anti–Ta) antitijelima gdje se Ma–2 antigen pronalazi u neuronima i tumoru testisa. Klinička slika Ma2 encefalitisa se razlikuje od klasičnog paraneoplastičnog limbičkog encefalitisa. MR pokazuje da se odstupanja odnose na sljedeće regije; limbička regija, međumozak i moždano deblo, a u CSL–u su prisutni upalni parametri. Druge istaknute neurološke značajke su pretjerana pospanost danju, nekontrolirano okretanje očiju i ponekad potpuna vanjska oftalmoplegija. Kod pacijenta je još primjećen atipični parkinsonizam, hipokinetički sindrom, amiotrofija gornjih ekstremiteta i u skladu s time lezije leđne moždine vrata. Tumori zametnih stanica najčešća su neoplazma povezana sa Ma2 encefalitisom, a odstranjenje testisa da bi se otkrila prisutnost karcinoma zametnih stanica može biti potrebno (Dalmau & Rosenfeld 2016).

Autoimuni encefalitis u djece najčešće nije povezan s tumorima, za razliku od odraslih. U djece su oni najčešće uzrokovani protutijelima na površinske odnosno sinaptičke antigene (Barišić et al. 2014).

Anti–NMDAR – najčešći autoimuni encefalitis u djece uzrokovan je protutijelima na N–metil–D–aspartatne receptore (NMDAR). Anti NMDAR encefalitis povezan je s predvidljivim skupom simptoma koji kreiraju karakterističan sindrom (Barišić et al. 2014). Mnogi pacijenti imaju prodromalne glavobolje, vrućicu ili znakove virusne bolesti, a kroz nekoliko dana ti simptomi progrediraju na više razina:

- Istaknute psihijatrijske manifestacije (anksioznost, agitiranost, bizarno ponašanje, deluzije, poremećaj u razmišljanju), izolirane psihijatrijske epizode mogu se rijetko pojaviti pri prvom napadu ili relapsu bolesti
- Nesanica
- Konvulzivni napadaji (epileptički)
- Smanjena razina svijesti, stupor s katatoničkim obilježjima
- Učestala diskinezija: orofacijalna, koraotetnoidni pokreti, distonija, rigidnost, opistotonusni položaj
- Autonomna nestabilnost: hipertermija, fluktuacije krvnog tlaka, tahikardija, bradikardija, pauze u srčanom radu i ponekad hipoventilacija koja zahtijeva mehaničku ventilaciju
- Disfunkcija govora. Smanjen govorni izričaj, mutiranje. Eholalija je često primjećena u ranim fazama ili u fazi oporavka od bolesti (Dalmau & Rosenfeld 2016).

Pacijenti mogu biti smješteni u jedinice intenzivnog liječenja tjednima ili mjesecima, a potom je potreban multidisciplinarni pristup koji uključuje fizikalnu rehabilitaciju i psihijatrijsku pomoć kod simptoma koji zaostaju (disfunkcija prednjeg režnja–smanjena koncentracija, impulzivnost, nedostatak pamćenja), a mogu se znatno oporaviti tijekom višemjesečne rehabilitacije. Simptomi obično uključuju promjene ponašanja, disfunkciju jezika, istaknutu diskineziju, uključujući distoniju i koreju. Iako rijetko, u oko pet posto pacijenata odrasle dobi bolest je blažeg tijeka, ali krajnji ishod bude lošiji vjerojatno zbog kašnjenja u dijagnostici i liječenju.

Diferencijalna dijagnoza ovih kliničkih slučajeva uključuje primarno psihijatrijske poremećaje (akutna psihoza ili shizofrenija), maligna katatonija, neuroleptički maligni sindrom, virusni encefalitis, letargični encefalitis i druge. Studija provedena na 20–ero djece za koju se smatralo da imaju „idiopatski encefalitis sa diskinezijom“ pokazala je da 50%

oboljelih ima pozitivna NMDAR antitijela u serumu ili CSL-u. Na NMDAR encefalitis treba posumnjati ako bolesnik razvije gore navedene simptome praćene s:

- limfocitnom pleocitozom ili oligoklonalnim zonama u CSL-u
- visoko voltažnom sporom aktivnošću u EEG-u
- normalnim nalazom MR mozga ili prolaznim promjenama u FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery) tehnici ili nakon aplikacije. PET upućuje na hipermetabolizam u frontalnim i temporalnim regijama te hipometabolizam okcipitalno.

Dijagnostički je značajno određivanje razine protutijela na NMDAR u serumu i likvoru, a razina titra je u korelaciji s težinom bolesti. Liječi se imunoterapijom (kortikosteroidi, IVIG, plazmafereza, ciklofosfamid, katkad i rituksimab). Oporavak traje prosječno do tri mjeseca. Smrtnost je do 4%. Tijek bolesti je monofazičan te može prijeći u kronični oblik. Relapsi nastaju u 20–50% bolesnika (Dalmau & Rosenfeld 2016).

Temeljnu potvrdu dijagnoze infektivnog encefalitisa daje etiološka potvrda uzročnika u CSL-u, a većinu uzročnika danas dokazujemo lančanom reakcijom polimeraze (PCR). Tako dokazujemo: HSV, NPEV, EBV, CMV, VZV, Influenza virus, HHV-6, *Listeria monocytogenes*, HIV. Kultivacijom dokazujemo bakterijske uzročnike (*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*), ali i viruse (NPEV pa tako i Enterovirus 71). Ostale uzročnike (virus KME, *Borrelia Burgdorferi*, *Bartonella hensellae* i dr.) dokazujemo serološkim pretragama krvi i CSL-a (Miše et al. 2011). Autoimune encefalitise potvrđujemo imunološkim pretragama i dokazivanjem antitijela (anti-NMDAR ili anti-Ma2) u krvi i CSL-u. Uz svu današnju dijagnostiku od laboratorija do neuroradiološke dijagnostike (CT-a i MR-a), velik dio akutnih encefalitisa ostane nedutvrđene etiologije.

2. CILJ RADA

Cilj rada je prikazati etiologiju encefalitisa kod hospitalizirane djece i adolescenata u razdoblju od 2011.–2015. godine te je usporediti s onom utvrđenom u prethodna dva razdoblja od 2000. do 2006. godine (period od 7 god.) i od 2007. do 2010. (period od 4 god.).

3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

3.1. Ispitanici

Ispitanici su djeca i adolescenti koji su zbog akutnog encefalitisa hospitalizirani u Zavodu za infektivne bolesti djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Uzorak djece i adolescenata obuhvatio je sve bolesnike od 0 do 18 godina s otpusnom dijagnozom akutnog encefalitisa koji su u Zavodu hospitalizirani u razdoblju od 1.1.2011. do 31.12.2015. godine.

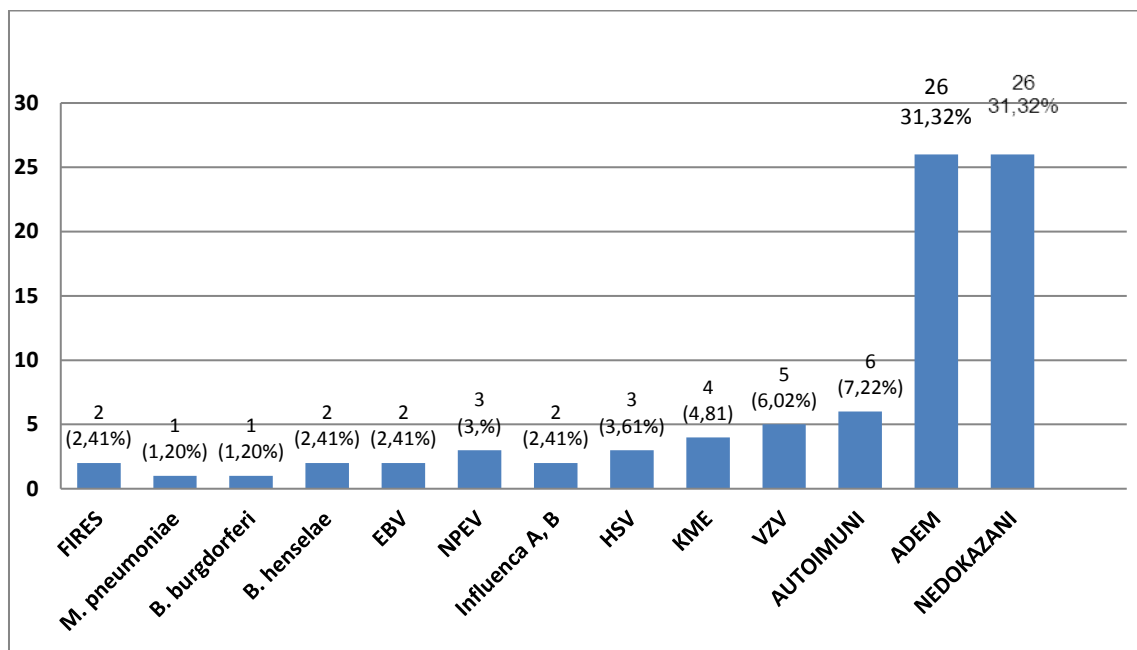
Iz baze podataka o hospitalizacijama analizirani su svi demografski podaci i podaci o hospitalizaciji.

3.2. Statističke metode

Upotrebljeni su standardni statistički testovi s mjerama prosjeka i raspodjele. Statistička obrada učinjena je upotrebom medicinskog statističkog programa *MedCalc* verzija 12.7.8. (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*). Podaci s normalnom raspodjelom su prikazani pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kod nenormalne raspodjele je korišten medijan s 95% intervalom pouzdanosti (CI – confidence interval). Testiranje razlika između dviju skupina kvantitativnih podataka napravljen je pomoću parametrijskog testa.

4. REZULTATI

Istraživanjem smo obuhvatili 83 djece i adolescenata koji su zbog dijagnoze akutnog encefalitisa bila hospitalizirana u Klinici.



Slika1. Etiologija encefalitisa 2011.–2015. godine

U ispitivane djece median dobi iznosio je 9 godina (raspon 0 – 17. god.); 95% CI 7,7–10,1 god. Raspodjela prema spolu je bila M:54; Ž:29.

Iz pregleda rezultata vidimo sporadično pojavljivanje virusnih encefalitisa te potvrđena dva slučaja bolesti mačjeg ogreba i dva slučaja FIRES–a.

Usporedbom postotka dokazanih ADEM u razdoblju od 2000. do 2010. godine (19%) prema dokazanim ADEM–ima u razdoblju 2011.–2015. godine (31%) jasno se vidi povećani broj u zadnjem razdoblju. Kada se ista usporedba učini za nedokazane encefalitise vidimo da je značajniji pad nedokazanih encefalitisa u zadnjem razdoblju i iznosi 31% prema 63% u prvom ispitivanju.

Kako smo u navedenom razdoblju uveli u rutinsku dijagnostiku autoimunih encefalitisa nove dijagnostičke metode dokazivanja protutijela na sinaptičke proteine, tako smo povećali broj etiološki dokazanih autoimunih encefalitisa. U promatranom razdoblju dokazano je 6 autoimunih encefalitisa.

5. RASPRAVA

U ovom radu analizirani su podatci prikupljeni u periodu od 2011. do 2015. godine, na ispitanicima, djeci i adolescentima liječenima u odjelima Zavoda za infektivne bolesti djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb. U navedenom periodu dijagnoza akutnog encefalitisa postavljena je kod 83 bolesnika. Zbog potrebe za dugotrajnom terapijom koja se provodi u određenim vremenskim razmacima, te čestim kontrolama, konačni broj hospitalizacija tih istih bolesnika dosegnuo je broj 142.

Usporedila sam zadano razdoblje s predhodno analiziranim razdobljem koje je opisano u radu „Encefalitis–klinička slika, dijagnostika, liječenje“ (Miše et al. 2011). Autori su taj period podijelili na dva razdoblja: 2000.–2006. i 2007.–2010. godina gdje se vidi porast ADEM–a za 37.3% u drugom vremenskom periodu (2007.–2010. godina), a gledajući ukupan broj godina pojavnost ADEM–a bila je 19%. Udjel virusnih encefalitisa dokazane etiologije je relativno mali i iznosi 5% HSV–a, te 2,8% NPEV–a. Isto tako etiologija je ostala nedokazanom u 63% slučajeva.

U ispitivanom razdoblju od 2011. do 2015. godine analizirani podatci govore da je udio virusnih encefalitisa ostao uglavnom nepromijenjen i javljaju se u postotku od 1,2%–6%. Virusni uzročnici dokazani u CSL–u su: *VZV*, *EBV*, *influenza A i B*, *NPEV*, *HSV*, *virus KME–a*. U tom periodu zabilježena su i dva slučaja koja su klasificirana kao FIRES (Febrile infection–related epilepsy syndrom). Zabilježena su i četiri meningoencefalitisa bakterijske etiologije kojima su uzročnici bili: *M.pneumoniae*, *B. Burgdorfei* i *B. Hensele*.

Među svim dijagnosticiranim akutnim encefalitisima i meningoencefalitisima udio ADEM–a je i dalje veliki i iznosi 31,3%.

U analiziranom periodu od 2011. do 2015. godine uočava se pojava autoimunih encefalitisa. Dokazano je 6 autoimunih encefalitisa i to 5 anti–NMDAR–a i 1 anti–Ma2 encefalitis. Prva bolesnica kod koje je dokazan anti–NMDAR encefalitis hospitalizirana je 2012. godine. Kako

je inicijalno liječenje (plazmafereza, kortikosteroidi, IVIG) ostalo bez odgovora započeto je liječenje imunosupresivima (ciklofosfamid) s postupnim značajnim poboljšanjem. Kod svih pacijenata sa potvrđenom dijagnozom autoimunog encefalitisa, dokazanih potvrdom anti-NMDAR protutijela provodila se također terapija plazmaferezom, kortikosteroidima i ciklofosfamidom u šest ciklusa (svakih mjesec dana). Kod jedne pacijentice osim ciklofosfamida kojeg je dobila u devet doza, liječenje je provedeno i rituksimabom. Oporavak je bio dugotrajan, ali u konačnici zadovoljavajući.

Kod jednog 16-godišnjeg pacijenta automuni/paraneoplastični encefalitis je uzrokovan anti-Ma2 protutijelima te su i kod njega provedeni razni oblici imunosupresivnog liječenja (plazmafereza, kortikosteroidi, IVIG, ciklofosfamid, rituksimab), no bez značajnijeg učinka, on se i dalje neurološki pogoršava. Kako su iscrpljene farmakološke mogućnosti učinjena je i obostrana orhidektomija zbog mogućnosti postojanja tumora. Nakon svih terapijskih pokušaja njegovo stanje je i dalje bez poboljšanja.

U periodu od 2011. do 2015. godine u Klinici je etiološki dokazano 66,3% akutnih encefalitisa djece i adolescenata, iz čega možemo zaključiti da se postotak etiološki nedokazanih encefalitisa, u usporedbi s predhodno analiziranim razdobljem smanjio za oko 50% .

6. ZAKLJUČAK

Zaključno govoreći o etiologiji akutnih encefalitisa ona je vrlo raznolika. Mogu ih uzrokovati virusi ili bakterije, mogu biti postinfekcijski i postvakcinalni te uzrokovani autoimunom reakcijom. Kod svakog bolesnika s poremećajem moždane funkcije u vidu poremećaja svijesti, konvulzivnih ili epileptičkih ataka i prisutnosti febriliteta treba posumnjati na akutni encefalitis i započeti diferencijalnu dijagnostiku u tom smjeru.

Analiziranjem podataka o uzročnicima akutnih encefalitisa dokazano je da su virusni uzročnici kao i bakterijski u fazi stagnacije, tj. javljaju se sporadično dok se akutni diseminirani encefalomijelitisi potaknuti najčešće nekom infekcijom, pojavljuju u velikom broju. Tome sigurno doprinose i veće dijagnostičke mogućnosti pogotovo dostupnost neuroradioloških pretraga (MR i CT-a).

Dokazali smo pojavu autoimunih encefalitisa kojih u ukupnom broju svih encefalitisa ima 7,2%. Tome je doprinijela mogućnost dokazivanja antitijela na sinaptičke antigene iz cerebrospinalnog likvora i krvi. S obzirom da se u predhodno analiziranom razdoblju autoimuni encefalitisi ne spominju, usporedba o tome da li su u porastu na našim prostorima nije moguća. Bitno je reći da se ne opisuju niti takve kliničke slike koje bi govorele tome u prilog. Za sada smo utvrdili postojanje autoimunih encefalitisa kao novi entitet u etiologiji akutnih encefalitisa liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Osim što je dokazana pojavnost autoimunih encefalitisa u ovom istraživanju, bitan je i podatak da se smanjio broj etiološki nedokazanih akutnih encefalitisa zahvaljujući velikim mogućnostima dijagnostičkih pretraga, ali i pravovremenom prepoznavanju kliničkih slika.

7. ZAHVALE

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svom mentoru prof. dr. sc. Goranu Tešoviću na svekolikoj stručnoj pomoći, savjetima i strpljivosti kojima je pomogao oblikovati ideju i izraditi diplomski rad.

Zahvaljujem se prim. dr. Elviri Čeljuski–Tošev, voditeljici Odjela medicinske dokumentacije Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, za pomoć pri prikupljanju i analizi podataka.

Zahvaljujem se Mariji Fijucek, djelatnici biblioteke Klinike, koja je uvijek bila spremna pomoći.

Posebno se želim zahvaliti suprugu i cijeloj mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja i izrade ovog rada, naročito zato što su mi bili oslonac kada mi je bilo najpotrebnije. Bez njihove pomoći, niti moje studiranje ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem se i svim predavačima na studiju koji su mi svojim radom i pristupom pomogli u stjecanju novih znanja.

Na kraju, želim se zahvaliti i svim djelatnicima Odjela za malu djecu s Jedinicom za intenzivno liječenje, liječnicima i mojim dragim kolegicama koji su uz mene proživjeli ove dvije godine.

8. LITERATURA

1. Barišić N, Vrsaljko N, Zvonar V, Tešović G (2014) Autoimune encefalopatije u djece: klasifikacija, dijagnostika i liječenje. Paediatr Croat 58:270-7.
2. Božinović D (2009) Encefalitis i meningoencefalitis. U: Barišić N i sur. (Ur.) Pedijatrijska neurologija. Zagreb: Medicinska naklada, str. 493-503.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR (2016) Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/paraneoplastic-and-autoimmune-encephalitis?source=search_result&search=encephalitis+children&selectedTitle=2%7E150. Accessed 2 September 2016
4. Haradarsen HS (2015) Acute viral encephalitis in children and adolescents: Pathogenesis and etiology. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/search?search=encephalitis+children&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=. Accessed 2 September 2016
5. Lepur D (2006) Encefalitisi. U: Begovac i sur. (Ur.) Infektologija. Zagreb, Profil, str. 257-63.
6. Lotze TE, Chadwick DJ (2014) Acute disseminated encephalomyelitis in children: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=encephalomyelitis+children&selectedTitle=1%7E102. Accessed 2 September 2016
7. Meštrović M (2013) Akutni diseminirani encefalomijelitis i multipla skleroza kriteriji za dijagnozu i terapiju. Paediatr Croat 57(Suppl.1.):29-35.

8. Miletić-Medved M, Đaković Rode O, Cvetko Krajinović L, Markotić A (2011) Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika. *Infektol Glasn* 31:87-94.
9. Miše B, Stemberger L, Roglić S, Knezović I, Tešović G (2011) Encefalitis – klinička slika, dijagnostika, liječenje. *Paediatr Croat* 55(Suppl.1):106-11.
10. van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, Panzer A, Stephani U, Kluger G (2010) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 51:1323-8.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ana Čučić
Datum imjesto rođenja: 06. kolovoz 1976.

Adresa: M. Gandhija 2, Zagreb
Telefon: 01/3455 703
Mobitel: 095/ 5103851
E mail: anacucic76@gmail.com

OBRAZOVANJE

2010. – 2013. Stručni studij sestrinstva, Medicinski fakultet
Sveučilišta u Rijeci
1991. – 1995. Škola za medicinske sestre Vinogradska, Zagreb

RADNO ISKUSTVO

18.09. 1995. – do danas Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,
Zagreb, Odjel za malu djecu s Jedinicom za intenzivno liječenje

DODATNE VJEŠTINE

Rad na računalu: Svakodnevno korištenje MS Office paketa
Strani jezik: Engleski – aktivno u govoru i pismu
Ostalo: Vozačka dozvola B kategorije