

# Opsoclonus myoclonus sindrom u bolesnika s West Nile encefalitisom

---

Varga, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:891545>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-26**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Sara Varga**

***Opsoclonus myoclonus* sindrom u bolesnika s *West Nile*  
encefalitisom**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Dalibora Vukelića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KRATICA

OMS – opsoklonus mioklonus sindrom

BAFF – aktivirajući faktor limfocita B (eng. *B-cell activating factor*)

BN stanice – *burst* neuroni

OPN neuroni – *omnipause* neuroni

RIP jezgra – *nucleus raphe interpositus*

fMRI – funkcionalna magnetska rezonancija

PET – pozitronska emisijska tomografija

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija (eng. *multislice computed tomography*)

MR – magnetska rezonancija

HIV – virus humane imunodeficijencije

IVIG – intravenski imunoglobulini

WNV – West Nile virus

SŽS – središnji živčani sustav

WNE – West Nile encefalitis

FLAIR – tehnika T1 inverznog snimanja sa potiskivanjem signala tekućine u magnetskoj rezonanciji (eng. *fluid attenuated inversion recovery*)

EEG – elektroencefalogram

RT-PCR – lančana reakcija polimerazom nakon obrnutog prepisivanja (eng. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

ELISA – imunoenzimski test (eng. *enzyme-linked immunosorbent assay*)

PRNT – neutralizacijski test redukcije plakova (eng. *plaque-reduction neutralisation test*)

mikro-NT – mikroneutralizacijski test

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Opsoklonus mioklonus sindrom.....	1
1.1.1. Etiologija OMS-a.....	2
1.1.2. Imunopatologija.....	2
1.1.3. Patogeneza OMS-a.....	3
1.1.4. Klinička slika OMS-a.....	4
1.1.5. Dijagnostika.....	5
1.1.6. Liječenje.....	5
1.1.7. Tijek bolesti i prognoza.....	6
1.2. West Nile virus.....	6
1.2.1. Epidemiologija.....	7
1.2.2. Patogeneza West Nile infekcije.....	7
1.2.3. Klinička slika West Nile infekcije.....	8
1.2.3.1. West Nile groznica.....	8
1.2.3.2. Neuroinvazivna bolest.....	8
1.2.4. Dijagnostika.....	10
1.2.5. Liječenje i prevencija.....	11
<b>2. PRIKAZ BOLESNICE.....</b>	<b>12</b>
<b>3. RASPRAVA.....</b>	<b>17</b>
<b>4. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>20</b>
<b>5. ZAHVALA.....</b>	<b>21</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>22</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>27</b>

## SAŽETAK

Opsoklonus mioklonus sindrom u bolesnika s *West Nile* encefalitisom

Sara Varga

Opsoklonus mioklonus sindrom je rijedak i ozbiljan imunološki posredovan neurološki poremećaj kojeg karakteriziraju opsoklonus, mioklonus i ataksija. Uzroci su mu paraneoplastički, parainfekcijski, toksičko-metabolički te idiopatski.

U ovom radu prikazan je slučaj sedamdesetogodišnje bolesnice sa encefalitisom uzrokovanim *West Nile* virusom, koja je 11. dan infekcije razvila intenzivnu glavobolju i fotofobiju, a u kliničkoj slici su zamijećeni nevoljni trzaji mišića gornjih ekstremiteta, tremor, vrtoglavica, ataksija i opsoklonus. Nalaz kompjutorizirane tomografije je bio u granicama normale. Analizom cerebrospinalnog likvora nađena je pleocitoza, blaža proteinorahija i normalna razina glukoze. Elektroencefalogram (EEG) je pokazivao difuzno usporenu moždanu aktivnost. Obrada na autoimune, parainfekcijske i paraneoplastičke uzroke encefalitisa je bila negativna, a dokazana su *West Nile* specifična IgM i IgG protutijela u serumu i pozitivan nalaz virusne RNA u urinu bolesnice. Pacijentica je liječena empirijskom terapijom ceftriaksonom, ampicilinom i aciklovirom dok nismo isključili potencijalno liječive forme encefalitisa, nakon čega je empirijska terapija ukinuta i bolesnica je liječena suportivno. Na kontrolnom pregledu 2 mjeseca nakon otpusta, pacijentica je imala uredan neurološki status sa potpunim oporavkom neuroloških simptoma.

Prema mom saznanju i pretraživanju literature, riječ je o 15. takvom do sada opisanom slučaju u svijetu.

**Ključne riječi: opsoklonus mioklonus sindrom, *West Nile* encefalitis**

## **SUMMARY**

Opsoclonus myoclonus syndrome in a patient with *West Nile* encephalitis

Sara Varga

Opsoclonus-myoclonus syndrome is a rare and serious immunologically caused condition, characterised by opsoclonus, myoclonus and ataxia. Aetiology of opsoclonus-myoclonus syndrome is paraneoplastic, parainfectious, toxic-metabolic or idiopathic.

This graduation paper reports the case of 70-year-old woman with West Nile encephalitis, who on 11th day of illness developed intensive headache, photophobia, involuntary twitches of upper limbs, tremor, ataxia and opsoclonus. Brain computed tomography showed no significant abnormalities. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis identified mildly elevated white blood cell counts and CSF proteins with normal CSF glucose levels. The electroencephalogram (EEG) showed diffusely slowed activity. Work-up for paraneoplastic, autoimmune and infectious causes of encephalitis was unremarkable, except for the positive IgM and IgG antibodies to West Nile virus and positive WNV-RNA in urine sample. Patient was given empiric therapy with ceftriaxone, ampicillin and acyclovir, which was discontinued after exclusion of potentially pharmacologically treatable encephalitides. After that, patient was treated with supportive measures. Two months after discharge, neurological examination was normal with complete recovery of neurological symptoms.

According to my knowledge and review of the literature, this is 15th case of WNV associated OMS reported so far.

**Keywords:** opsoclonus-myoclonus syndrome, West Nile encephalitis

## 1. UVOD

### 1.1. OPSOKLONUS MIOKLONUS SINDROM

Opsoklonus mioklonus sindrom (također poznat i kao *dancing eye syndrome*, Kinsbourne sindrom, mioklona encefalopatija ili opsoklonus-mioklonus-ataksija sindrom) je rijedak i ozbiljan imunološki posredovan neurološki poremećaj kojeg karakteriziraju opsoklonus, mioklonus i ataksija. Češće se javlja u djece nego u odraslih. Uzroci su mu paraneoplastički, parainfekcijski, toksičko-metabolički te idiopatski.(1–3)

Opsoklonus označava nevoljne, višesmjjerne, sakadičke pokrete očima bez intersakadičkih intervala, koji se ponekad još nazivaju „sakadomanija“. (3,4) Sadrži vertikalnu, horizontalnu i rotatornu komponentu. Može se javiti u naletima, a često zaostaje u manjem opsegu i tijekom sna. Javlja se spontano tijekom mirnog gledanja, a pojačavaju ga fiksacija pogleda i konvergencija. Zbog svoje velike frekvencije (10-25Hz) često izaziva oscilopsiju (prividno kretanje slike svijeta oko oboljelog) te smanjenu oštrinu vida.(4,5) Pojačava ga nagli stimulus. Može se javiti prije mioklonusa i perzistirati čak i u slučaju kome.(3) Klaas i Ahlskog navode da je opsoklonus zapravo okularna manifestacija mioklonusa.(6)

Mioklonus je hiperkinetički poremećaj pokreta koji često prati opsoklonus. Obilježen je kratkotrajnim nevoljnim munjevitim pokretima. Može se javiti spontano, no češće je akcijski ili refleksni (*startle*) kada ga izaziva dodir, zvučni ili svjetlosni podražaj ili rastezanje mišića.(7) Pojačava ga plač, uzbuđenost, odnosno stanja stresa. Distribucija mioklonusa može uključivati lice, glavu i vrat, udove, prste i šake te trup. Poput opsoklonusa, može postojati izolirano. U snu ne jenjava, ali mu se smanjuje opseg. Mioklonus značajno umanjuje funkcionalne sposobnosti oboljelog: sjedenje i stajanje je vrlo otežano ili u potpunosti onemogućeno, sa mogućom pojavom disartrije te otežanom sposobnošću hranjenja i pijenja.(3,6)

Ataksija se također često javlja u sklopu OMS-a.(3) Posturalni tremor, encefalopatija te promjene ponašanja su također povezane sa OMS-om.(4)



### 1.1.1. Etiologija OMS-a

Etiologija OMS-a je usko povezana sa paraneoplastičkim sindromom, parainfektivnim encefalitisom produžene moždine ili toksičko metaboličkim poremećajima. Ipak, često se uzrok OMS-a ne pronalazi i etiologija ostaje idiopatska.(4)

Kao dio paraneoplastičkog sindroma, u djece je u više od 50% slučajeva OMS-a (ili samo opsoklonus) povezan sa neuroblastomom.(2,4) Kod odraslih, OMS je povezan često sa karcinomom malih stanica pluća, karcinomom dojke i karcinomom jajnika, a opisan je i uz melanom, non-Hodgkin limfom te renalni adenokarcinom. Također je pronađena poveznica između celijakije i pojave OMS-a.(5)

U sklopu parainfektivnog sindroma, OMS se povezuje sa infekcijama slijedećih uzročnika: HIV, varicella zoster virus, herpes simplex virus, hepatitis C virus, rotavirus, citomegalovirus, adenovirus, dengue virus, West Nile virus, Epstein-Barr virus, virus influence, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella enteritica*, *Streptococcus pyogenes*, *Rickettsia conorii* i *Borrelia burgdorferi*.(4–6,8)

OMS može biti i posljedica djelovanja lijekova u njihovim toksičnim dozama, ali i u farmakološkim dozama. Pojava reverzibilnog mioklonusa se češće veže uz tricikličke antidepressive. OMS je povezan uz: kokain, amitriptilin, fenitoin, litij i trovanje organofosfatnim spojevima. Ketamin može pojačavati simptome već postojećeg OMS-a. Od netoksičnih metaboličkih uzroka, opisana je pojava OMS-a u sklopu hiperosmolarne kome.(3)

### 1.1.2. Imunopatologija

Imunopatogenetski se razmatraju i humoralni i stanično posredovani mehanizmi. Što se tiče pojave OMS-a u sklopu paraneoplastičkog sindroma, ali i parainfektivnog sindroma, više se ističu humoralni mehanizmi te su identificirana brojna autoantitijela na neuronalnoj površini ili u području sinapse, a neka od češće izoliranih su anti-Ri (ANNA-2), anti-Yo (PCA-1), anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma1, anti-Ma2, anti-NMDA, anti-amfizin i antineuroleukin.(5) Međutim, brojni pacijenti sa OMS-om su seronegativni na sva dosad poznata autoantitijela.(4,6) Razlog tomu može biti velika raznolikost mogućih epitopa na koje mogu djelovati razna protutijela i

današnje metode testiranja nisu dovoljno osjetljive da bi ih detektirale.(9) U prilog humoralnog mehanizma nastanka govori i povećana koncentracija i omjer aktivirajućeg faktora limfocita B (*B-cell activating factor*, BAFF) u cerebrospinalnom likvoru i serumu nego kod pacijenata bez upalnih neuroloških bolesti.(8) Zbog toga je nužno prilikom obrade OMS-a u sklopu paraneoplastičkog sindroma napraviti pretrage na ekstenzivan niz protutijela kako bi se otkrio pritajeni autoimuni proces.(10)

### 1.1.3. Patogeneza OMS-a

Patofiziologija OMS-a nije u potpunosti razjašnjena. Izdvaja se nekoliko mogućih hipoteza. Da bi ih razumijeli, moramo poznavati fiziologiju neuralnih krugova koji sudjeluju u kontroli sakadičkih kretnji očiju i moramo poznavati principe cerebelarne regulacije mišićne aktivnosti, tonusa i ravnoteže.

Sakadičke kretnje su skokovite kretnje koje nastaju pri aktivaciji BN stanica (*burst neurons*) u paramedijanoj pontinoj retikularnoj formaciji. One šalju zapovjednički signal motoneuronima u jezgrama III., IV. i VI. kranijalnog živca te pokreću brzu sakadičku kretnju. Aktivacija BN stanica nije moguća bez prekida aktivnosti OPN stanica (*omnipause neurons*) u RIP jezgri (*nucleus raphe interpositus*). OPN stanice djeluju tonički inhibiraju BN stanice te električno podraživanje OPN stanica blokira tekuće sakade, a sakada se nastavlja čim dođe do prestanka aktivnosti OPN stanica.(11) Na tragu tog mehanizma je prva hipoteza OMS-a. Ona ističe da promjene membranskih svojstava BN stanica smanjuju djelotvornost OPN stanica. Ta hipoteza također navodi da do pojave OMS-a može doći i mehanizmom postinhibitornog rebounda na BN stanicama ili promjenom glicinskih receptora na BN stanicama.(5) Međutim, amplituda pri ovakvim sakadičkim oscilacijama je 10-20 puta manja nego kod klinički primijećenog OMS-a.(2,4,6)

Druga, izglednija hipoteza se temelji na fMRI i PET dokazu o disinhibiciji neurona fastigijalne jezgre malog mozga u pacijenata s opsoklonusom. Fastigijalna jezgra je svojim inhibitornim projekcijama prema OPN stanicama zadužena za nadziranje očnih pokreta i za nadziranje ravnoteže tijekom stajanja i kretanja. Također nadzire aktivnost aksijalnih i proksimalnih

mišića. Purkinjeove stanice su stanice kore malog mozga koje djeluju inhibicijski na fastigijalne jezgre.(11) Disfunkcija Purkinjeovih stanica dorzalnog vermisa malog mozga ili njihovih eferentnih inhibitornih projekcija prema fastigijalnoj jezgri će dovesti do pojačane aktivnosti neurona fastigijalne jezgre koja djeluje inhibitorno na OPN stanice zbog čega dolazi do pojave sakadičkih kretnji očiju. Također ozljede vermisa i nuclei fastigii poglavito uzrokuju poremećaje aksijalnih i proksimalnih mišića trupa. To se može očitovati kao titubatio (podrhtavanje, tj. ljuljanje trupa tijekom stajanja ili sjedenja) ili ataksija hoda – bolesnik hoda nesigurno i na širokoj osnovi. Takvim je bolesnicima često teško sjediti uspravno bez dodatne potpore.(2,4–6)

#### 1.1.4. Klinička slika OMS-a

Prije nastupa OMS-a često se javlja prodromalni stadij sa simptomima sličnim onima kod gripe. Nakon toga se kod pacijenata javljaju neurološki simptomi: vrtoglavica, poremećaj ravnoteže i teškoće hoda (zbog pojave mioklonusa), mučnina i/ili povraćanje, poremećaji vida (zbog opsoklonusa), tremor i poremećaj govora i dizartrija. Simptomi brzo napreduju te mnogi pacijenti imaju poteškoće sa hodom, hodaju uz pomoć i pridržavanje drugih osoba, uz pomoć štapa ili pomoću invalidskih kolica. Ostali simptomi uključuju gubitak tjelesne mase (u prosjeku više od 4.5 kilograma), promjene ponašanja ili raspoloženja (depresija, iritabilnost, emocionalna labilnost), disfagiju (zbog mioklonusa jezika ili zbog mučnine i povraćanja), glavobolju, umor i poremećaje spavanja te padove. Zbog kasnog prepoznavanja sindroma koji vode u kasno uvođenje liječenja i lošijeg ishoda, predloženi su dijagnostički kriteriji za OMS:

- opsoklonus,
- mioklonus i/ili ataksija,
- promjena ponašanja i/ili poremećaj spavanja,
- poznata dijagnoza maligne bolesti i/ili prisutna antineuronska protutijela.

Klinička dijagnoza OMS-a se može postaviti kada su prisutna 3 od 4 simptoma.(5)

### 1.1.5. Dijagnostika

Kod pojave OMS-a potrebno je provesti detaljne dijagnostičke pretrage kako bi se isključila prisutnost tumora koji se povezuju sa navedenim sindromom. U djece se obvezno mora isključiti prisutnost neuroblastoma.(2) U odraslih isključivanje maligne bolesti uključuje MSCT toraksa, abdomena i zdjelice, te kod žena mamografiju, kako bi se isključila prisutnost karcinoma pluća, dojke, bubrega i jajnika. MR mozga je kod većine pacijenata u granicama normale, dok analiza cerebrospinalnog likvora može pokazivati blagu pleocitozu i povećane vrijednosti proteina. Komercijalni testovi za testiranje prisutnosti autoantitijela kao uzrok OMS-a nisu od veće koristi, jer su pacijenti uglavnom seronegativni na autoantitijela. Nakon isključenja paraneoplastičnog sindroma, treba razlog pojave OMS-a tražiti u sklopu parainfektivnog sindroma, te se treba provesti serološko testiranje i dokazivanje virusa humane imunodeficijencije (HIV), Epstein-Barr virusa, citomegalovirusa, riketsijalne infekcije, West Nile virusa, herpes simpleks virusa, varicella zoster virusa te mikoplazme, streptokoka te borelije burgdorferi.(4,6)

### 1.1.6. Liječenje

Liječenje u prvom redu mora biti etiološko, tj. liječiti se mora podležeći tumor ili infekcija. Za olakšanje simptoma OMS-a, u odraslih se u liječenju OMS-a primijenjuju kortikosteroidi ili adrenokortikotropni hormon koji se smatraju zlatnim standardom.(5) Također se mogu primijeniti intravenski imunoglobulini (IVIG) . Opća preporuka je da se navedena terapija primijenjuje svakodnevno intravenski tijekom tri do pet dana, a nakon toga na tjednoj osnovi slijedećih šest tjedana.(6) Kod opsoklonusa refrakternog na navedenu terapiju, opisana je primjena ciklofosfamida, azatioprina, rituksimaba i plazmafereze sa uspjesima u pojedinačnim slučajevima. Također u slučaju prolongiranog liječenja OMS-a, kako bi se izbjegle nuspojave dugotrajne primjene kortikosteroida, može se primijeniti mikofenolat mofetil ili azatioprin. U simptomatskoj terapiji, za kontrolu mioklonusa, upotrebljavaju se antiepileptici, u prvom redu klonazepam 0.2-0.5mg peroralno tri puta dnevno. Isto tako se

mogu primjeniti gabapentin, valproična kiselina, levetiracetam te benzodiazepini. U blažim slučajevima OMS-a, simptomatska kontrola može biti dostatna.(4,6)

#### 1.1.7. Tijek bolesti i prognoza

Iako je opisana i spontana remisija, liječenjem kortikosteroidima ili intravenskim imunoglobulinima te simptomatskim liječenjem, oporavak se ubrzava. Klinički tijek OMS-a u odraslih u pravilu je monofazičan i javlja se potpuni oporavak unutar četiri do šest tjedana. Ipak, u starijih pacijenata može zaostati ataksija udova ili može doći do relapsa i ponovne pojave simptoma.

Kod OMS-a u sklopu paraneoplastičnog sindroma tijek je obično teži unatoč liječenju, i smrtnost takvih pacijenata je viša. Ukoliko se takvi pacijenti podvrgnu liječenju osnovne bolesti, mogu dostići puni ili barem parcijalni neurološki oporavak.(12)

## 1.2. WEST NILE VIRUS

West Nile virus pripada rodu *Flavivirus* unutar porodice *Flaviviridae*. Flavivirusi su mali (40-60nm), kuglasti, obavijeni virusi s jednolančanom pozitivnom RNA, koja se nalazi u kapsidi simetrije ikozaedra. Virion sadržava tri strukturalna proteina: nukleokapsidni protein C, membranski protein M i glikoprotein E. Glikoprotein E ima tri antigenske determinante: jednu specifičnu za serotip, drugu za kompleks i treću zajedničku svim članovima roda. Zbog toga su flavivirusi antigenski srodni i pokazuju serološku križnu reaktivnost. Na glikoproteinu E su smješteni epitopi za neutralizaciju i inhibiciju hemaglutinacije.(13,14)

Virus je nestabilan u okolišu i osjetljiv na toplinu, UV zračenje, dezinficijense (alkoholne, jodne) i kiseli pH.(14)

### 1.2.1. Epidemiologija

West Nile virus je prvi put izoliran 1937. u West Nile regiji Ugande u krvi febrilne žene. Tijekom 50-ih godina prošlog stoljeća zabilježena su sporadična žarišta infekcije na Bliskom Istoku i u Africi, a tijekom 90-ih godina dolazi do značajnog porasta incidencije sa širenjem virusa po južnoj Europi, Rusiji, Aziji, Australiji te širenjem virusa na sjevernoamerički kontinent. Do danas je najveća epidemija zabilježena 1974. godine u Južnoafričkoj Republici sa 18000 slučajeva zaraze. Zadnja veća epidemija je bila u SAD-u 2003. godine sa 9862 zaražena, 264 osobe umrle i 2866 osoba sa encefalitisom uzrokovanim WNV-om. U slučaju neuroinvazivne bolesti stopa mortaliteta iznosi 10%.<sup>(14)</sup>

Domaćini virusa su ptice (vrana, šojka, vrabac, zeba, kos). Poneke vrste komaraca roda *Culex* prehranjuju se ubodima ptica i čovjeka te služe kao prijenosnici infekcije na čovjeka. Visoka temperatura okoliša pojačava replikaciju virusa u komarcu, a čovjek je pod povećanim rizikom zaraze prilikom boravka na otvorenom, osobito tijekom ljeta kada su povišene temperature i veći broj kišnih dana. Pretpostavlja se da se virus proširen po Europi putem ptica selica, a na druge kontinente se proširio prijenosom komaraca brodom i avionom. Također se određen značaj pridaje i uvozu egzotičnih ptica na druge kontinente.<sup>(14,15)</sup>

Osim putem uboda komarca, opisan je prijenos infekcije inficiranom krvlju, transplantacijom organa, transplacentarno te putem majčinog mlijeka. Čovjek se ne može zaraziti putem kontakta sa oboljelom osobom.<sup>(14–17)</sup>

### 1.2.2. Patogeneza West Nile infekcije

Nakon uboda zaraženog komarca zaraženog komarca, virus inficira keratinocite, Langerhansove stanice i neutrofile pristigle na mjesto inokulacije. Takvi inficirani neutrofili i Langerhansove stanice migriraju u regionalne limfne čvorove i eferentnim limfnim putevima virus dospjeva u krvožilni sustav. Ta primarna viremija traje 3-4 dana kada virus dospjeva do slezene, bubrega i jetre. <sup>(18)</sup> Kao mogući mehanizmi ulaska virusa u središnji živčani sustav navode se:

- pasivni transport preko endotela ili epitelnih stanica koroidnog pleksusa,
- preko olfaktornih živaca,
- putem inficiranih stanica imunskog sustava koje putuju SŽS,
- izravnim retrogradnim aksonalnim transportom iz inficiranih perifernih neurona.(15,19)

Po ulasku u središnji živčani sustav, WNV difuzno oštećuje neurone uzrokujući smrt stanice apoptozom, vakuolizacijom, citoplazmatskim bubrenjem i pucanjem stanične membrane. Neuroinvazivna bolest pokazuje predilekciju za neurone moždane kore, hipokampusa i moždanog debla.(14,16,19,20)

### 1.2.3. Klinička slika West Nile infekcije

Period inkubacije obično traje 2-14 dana, no može se produžiti i do 21 dan, osobito kod imunokompromitiranih pacijenata.(21) West Nile virusna infekcija u 80% slučajeva prolazi asimptomatski. Ukoliko se pojave simptomi zaraze West Nile virusom, bolest se može prezentirati kao blaga, gripi slična bolest pod imenom West Nile groznica ili rjeđe, kao neuroinvazivna bolest koja može zahvaćati meninge, moždani parenhim ili prednje robove kralježnične moždine (15,17)

#### 1.2.3.1. West Nile groznica

20-30% pacijenata će se prezentirati sa West Nile groznicom; riječ je o blagoj samolimitirajućoj bolesti koju najčešće razvijaju mlade imunokompetentne osobe. Simptomi West Nile groznice su: zimica, vrućica, slabost, glavobolja, mialgija, makulopapulozni osip po trupu, rukama i nogama te nešto rjeđe mučnina i povraćanje. Izuzetno se rijetko opisuje pojava miokarditisa, hepatitisa ili pankreatitisa. West Nile groznica najčešće traje 3-6 dana i završava spontanom prestankom tegoba, iako se pacijenti ponekad žale na dugotrajan oporavak sa izraženim umorom i malaksalošću.(14)

#### 1.2.3.2. Neuroinvazivna bolest

Neuroinvazivna bolest uzrokovana West Nile virusom javlja se svega u 1% slučajeva zaraze i uglavnom je riječ osobama sa rizičnim faktorima: starija životna dob, dijabetes, arterijska

hipertenzija, kronična renalna i hepatalna insuficijencija, kemoterapija malignih bolesti kao i sva ostala imunosupresivna stanja. Pretpostavlja se da je smanjena stanična imunost razlog zbog kojeg dolazi do razvoja neuroinvazivne bolesti jer je stanični imunitet nužan za kontrolu širenja WNV infekcije, a svi navedeni čimbenici rizika dovode do smanjenja stanične imunosti. Neuroinvazivna bolest se javlja u tri oblika: West Nile meningitis, West Nile encefalitis i West Nile poliomijelitis. Svim trima oblicima bolesti prethode simptomi West Nile groznice u obliku prodromalnog sindroma koji traje 1-7 dana, nakon čega nastupaju neurološki simptomi.(15,16)

U 35-40% slučajeva će se javiti West Nile meningitis. On je sličan ostalim aseptičnim virusnim meningitisima i obilježavaju ga nagli nastup temperature i glavobolje sa pridruženim meningealnim znakovima: kočenje šije, pozitivan Kernigov znak, pozitivan gornji i donji Brudzinskijev znak te fotofobija ili fonofobija. U likvoru se nalazi pleocitoza sa dominacijom limfocita i proteinorahija sa normalnim vrijednostima glukoze. Ishod ovog oblika bolesti je povoljan, a trajanje oporavka je podjednako kao i kod West Nile groznice.(15,17,22)

West Nile encefalitis (WNE) je najčešći oblik neuroinvazivne bolesti i javlja se u 55-60% slučajeva. Najčešće se javlja kod starijih ili imunokopromitiranim osoba. WNE se može prezentirati sa blagom kliničkom slikom kvalitativnog poremećenog stanja svijesti (konfuznost, letargija), mišićne slabosti, ataksije i dizimetrije udova do ozbiljne slike encefalopatije sa komom i smrtnošću od 20%.(15,16) Vrlo često se u sklopu kliničke slike nalaze tremor, najčešće posturalni tremor gornjih ekstremiteta sa ataksijom i titubacijom. Opisuje se i pojava mioklonusa u snu, najčešće gornjih ekstremiteta i mišića lica. Također se viđaju i znaci parkinsonizma: bradikinezija, hipomimija te posturalna nestabilnost zbog koje dolazi do padova. Ovi poremećaji pokreta se javljaju paralelno sa razvojem poremećaja stanja svijesti i istim tempom jenjavaju. Tremor i parkinsonizam mogu zaostati nakon perioda rekonvalescencije dulje od godinu dana. 20-70% pacijenata sa WNE će imati patološke promjene vidljive na magnetskoj rezonanciji u vidu pojačanja signala u T2 mjerenoj slici te u FLAIR načinu snimanja. Najčešće je riječ o lezijama moždanog debla na razini ponsa i medule oblongate, te se često opisuju lezije bazalnih ganglija (najčešće substantije nigre), talamusa i malog mozga. Pojava lezija u tim dijelovima mozga objašnjava ekstrapiramidne poremećaje kretnji koje karakteriziraju kliničku sliku.(15–17). U nalazu EEG-



a pacijenata sa WNE nalazimo usporenje osnovne cerebralne aktivnosti sa periodičnim generaliziranim izbijanjem te sa anteriorno predominirajućom aktivnošću delta valova.(23) U nalazu likvora pronalazimo iste promjene kao i kod West Nile meningitisa: pleocitozu sa dominacijom limfocita, proteinorahiju te normalne vrijednosti glukoze. Nijedna od slikovnih ili funkcionalnih pretraga nije specifična za West Nile neuroinvazivnu bolest, ali nas mogu uputiti u smjer daljnje dijagnostike.

West Nile poliomijelitis je najrjeđi oblik neuroinvazivne infekcije West Nile virusom i pojavljuje se u 5-10% slučajeva neuroinvazivne bolesti.(15) Za razliku od encefalitisa koji dominantno zahvaća stariju populaciju, WN poliomijelitis se javlja su svim dobnim skupinama. Zahvaća donji motorni neuron ili prednje rogove kralježnične moždine i uzrokuje akutnu mlohavu kljenut. Uzrokuje monoplegiju, plegiju jedne strane tijela ili, u 65% slučajeva tetraplegiju. Kljenut je mlohava, asimetrična i dolazi do gubitka miotatskih refleksa. Nema gubitka sensorija. Zbog brzine nastanka simptoma, često je prva diferencijalno dijagnostička pomisao moždani udar i Guillain-Barreov sindrom, te se tek isključivanjem postavlja dijagnoza. Najteže se posljedice javljaju kada virus izazove zatajenje respiracije zbog kljenuti ošita i međurebrenih mišića i tada je nužno brzo osigurati potporu disanju mehaničkom ventilacijom. Smrtnost u tim slučajevima iznosi preko 50%. Simtomi se povlače sporo i često zaostaje trajna kljenut. Pacijenti su osuđeni na dugotrajnu fizikalnu rehabilitaciju u trajanju od 6-8 mjeseci sa slabo do srednje uspješnim rezultatima. Brojim pacijentima sa respiratornom paralizom je nužna doživotna terapija terapija kisikom.(24,25)

#### 1.2.4. Dijagnostika

Posumnjati da je riječ o infekciji West Nile virusom možemo već na temelju kliničke slike, osobito ako je riječ o godišnjeg dobu sa povećanom aktivnošću komaraca. Uobičajeni laboratorijski nalazi nam ne govore puno, osim da riječ o virusnoj infekciji. Neuroimaging metode također su nespecifične. Kako bi detektirali virus, možemo se poslužiti izravnim i neizravnim metodama. U izravne metode ubrajamo izolaciju virusa iz krvi, likvora ili tkiva (moždani parenhim) te molekularne metode dokazivanja virusne RNA pomoću RT-PCR metode ili *real time* RT-PCR metode. Izolacija virusa iz krvi i dokazivanje na kulturi stanica se danas rijetko primjenjuje jer je viremija u krvi niskog stupnja, a za izolaciju virusa su potrebni

biosigurnosni uvjeti trećeg stupnja (BSL-3). Molekularno dokazivanje replikacije virusa pokazuje nisku osjetljivost na replikaciju virusa, zbog čega se danas najčešće primjenjuju neizravne, odnosno serološke metode detekcije protutijela u serumu ili likvoru pacijenta.(15,17) IgM protutijela u serumu i likvoru se pojavljuju od četvrtog do osmog dana bolesti, a s obzirom da protutijela ne prolaze krvno-moždanu barijeru, dokaz protutijela u likvoru je pouzdan marker akutne WNV infekcije. IgG protutijela će se pojaviti sa blagim zakašnjenjem, oko 8. dana bolesti. Za detekciju protutijela se primjenjuju imunoenzimni ELISA testovi, ali zbog križne reaktivnosti flavivirusa, potrebno je nalaz potvrditi dodatnim testovima. (26) U Hrvatskoj je nužno isključiti križnu reaktivnost između West Nile virusa, virusa dengue i virusa krpilnog meningoencefalitisa. U tu svrhu se koriste neutralizacijski test redukcije plakova (*plaque-reduction neutralisation test*, PRNT) i mikroneutralizacijski test (*mikro-NT*). (15,26)

#### 1.2.5. Liječenje i prevencija

Specifičnog lijeka za West Nile virusnu infekciju za sada nema. Liječenje se temelji na suportivnim mjerama primjene antipiretika i analgetika, a u slučaju neuroinvazivne bolesti, pacijente je nužno hospitalizirati i opservirati. Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa WN poliomijelitisom kod kojih se javlja dizartrija ili disfagija, jer su ti pacijenti pod povećanim rizikom za razvoj respiratornog zatajenja. Također je potreban oprez kod starijih pacijenata, imunokompromitiranih ili pacijenata sa komorbiditetima i potvrđenom West Nile groznicom, jer takvi pacijenti mogu u daljnjem tijeku bolesti razviti simptome encefalitisa ili meningitisa. Kod njih je potrebna kontrola epileptičkih napada antiepilepticima te u slučaju povišenja intrakranijalnog tlaka, nužna je primjena kortikosteroida ili manitola.(14,17) Primjena antivirusnih lijekova poput ribavirina, interferona alfa ili specifičnih imunoglobulina nije dovoljno ispitana i ne ulazi u standardne protokole liječenja.(27)

Cjepivo protiv West Nile virusa za sada ne postoji, stoga su nužne nespecifične mjere sprječavanja širenja zaraze. To su mjere dezinsekcije u ljetnim mjesecima pojačane aktivnosti komaraca, primjena repelenata pri boravku na otvorenom te uklanjanje vode sa svih mjesta gdje se ona može zadržavati u životnom okolišu jer je životni ciklus komaraca vezan za vodeni okoliš.(17)

## 2. PRIKAZ BOLESNICE

Sedamdesetogodišnja žena zaprimljena je na Kliniku za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ 27.8.2018., desetog dana aktualne bolesti. Bolest se prezentirala povišenom tjelesnom temperaturom od 38.8°C bez zimice i tresavice, te sa kašljem prva četiri dana bolesti. Nakon dvodnevno afebrilnog perioda, pacijentica 7. dan bolesti ponovno postaje febrilna 38.7°C te ima pridruženu jaku glavobolju, mučninu, povraćanje i proljev. Obzirom na inicijalno prisutne respiratorne simptome, ordiniran joj je azitromicin po obiteljskom liječniku uz preporuku antipireze. 10. dan bolesti zaprima se u Kliniku za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ pod radnom dijagnozom akutnog infektivnog gastroenterokolitisa. Od dosadašnjih bolesti izdvajaju se arterijska hipertenzija zbog koje u trajnoj terapiji koristi izosorbid mononitrat. Bolesnica je histerektomirana 2014. godine zbog adenokarcinoma endometrija. Prema patohistološkoj dijagnozi tumor nije infiltrirao miometriji niti je bilo limfovaskularne infiltracije, a postoperativno učinjena magnetska rezonanca (MR) abdomena i zdjelice bila je uredna i nije bilo potrebe za dodatnom terapijom. Pacijentica je apendektomirana i kolecistektomirana. Iz epidemiološke anamneze ističe se boravak u jednom od zagrebačkih parkova, u blizini mjesta stanovanja, prilikom čega je zadobila nekoliko ugriza komaraca. Ostali članovi kućanstva su bili zdravi. Alergije na lijekove nije manifestirala. Prilikom prijema pacijentica je bila pri svijesti, u kontaktu i orijentirana, zadovoljavajućih vitalnih parametara, bez meningitičkog sindroma te bez svježeg osipa. Osim osjetljivosti na palpaciju epigastrija, u kliničkom statusu nije bilo osobitosti.

Drugi dan hospitalizacije pacijentica se žali na intenzivnu glavobolju i fotofobiju, a u kliničkoj slici se zamjećuju nevoljni trzaji mišića gornjih ekstremiteta, tremor, vrtoglavica i ataksija. Bitno je napomenuti da se sada prilikom forsiranog otvaranja očiju, uočavaju nevoljni i brzi trzaji očnih jabučica koji su se pojačavali pri pokušaju fiksacije nekog predmeta. Bolesnica je bila subfebrilna, pri svijesti i orijentirana, ali zbog titubacije trupa nije mogla zadržati sjedeći položaj.

Laboratorijskom obradom verificirane su niske vrijednosti upalnih parametara uz blaže povišen bilirubin, aminotransferaze, gama-glutamilttransferazu, laktat-dehidrogenazu i kreatinin-kinazu. Nalaz kompjutorizirane tomografije je bio u granicama normale, osim umjerene atrofije mozga. Nalaz magnetske rezonancije je također bio u granicama normale,

osim umjerene atrofije mozga. Analizom cerebrospinalnog likvora nalazi se pleocitoza od 65 leukocita/mm<sup>3</sup>, blaža proteinorahija (0,48 g/L) i normalna razina glukoze. Elektroencefalogram (EEG) je pokazao difuzno usporenu moždanu aktivnost sa osnovnom cerebralnom aktivnošću sastavljenom od theta-valova i manje količine alfa-valova.

Liječenje je započeto empirijski sa aciklovirom, ampilicinom i ceftriaksonom kako bi se djelovalo na sve potencijalne uzročnike bolesti. Antimikrobna terapija je prekinuta 3. dan hospitalizacije, nakon dobivenog negativnog rezultata reverzne transkriptaze lančane reakcije polimeraze (RT-PCR, PCR) likvora na herpes simplex virus 1 i 2, varicella-zoster virus, enterovirus i *L. monocytogenes*. Također je serološki nalaz na *B. burgdorferi* i virus krpeljnog meningoencefalitisa bio negativan, a nalaz bakteriološke obrade likvora sterilan (tablica 1.).

Tablica 1: laboratorijski nalazi serološkog testiranja likvora i seruma na različite infektivne uzročnike koji mogu dovesti do pojave encefalitisa sa OMS-om

Serološko testiranje	Nalaz	Metoda
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM/IgG <sup>1</sup>	Negativan	CLIA
Virus krpeljnog meningoencefalitisa IgM/IgG <sup>1</sup>	Negativan	EIA
Varicella-zoster virus IgM <sup>2</sup>	negativan	EIA
Varicella-zoster virus IgG <sup>1</sup>	34 VE	EIA
Varicella-zoster virus IgA <sup>2</sup>	14 VE	EIA
HIV antigen/antitijela <sup>1</sup>	negativan	EIA Ag-Ab
HBs antigen; anti-HBs anti-HBc IgG <sup>1</sup>	negativan	EIA
HCV antigen/antitijela <sup>1</sup>	negativan	EIA Ag-Ab
<i>Treponema pallidum</i> <sup>2</sup>	negativan	TPHA
PCR, RT-PCR likvora	Nalaz	
Herpes simplex virus 1, 2	Negativan	
Varicella-zoster virus	Negativan	
Enterovirusi	Negativan	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Negativan	

1 – nalaz potvrđen serološkom pretragom likvora i seruma

2 – nalaz potvrđen samo serološkom pretragom seruma

Nakon isključivanja najčešćih infektivnih uzročnika OMS-a, pacijentica je podvrgnuta detaljnoj obradi sa ciljem isključenja ili potvrde paraneoplastičkog sindroma. Učinjena je radiološka obrada pluća, ultrazvuk abdomena, CT snimke prsnog koša, trbuha i zdjelice, kao i nalazi tumorskih i imunoloških markera (tablica 2).

Tablica 2: laboratorijske vrijednosti serološkog testiranja seruma pacijentice na antineuronska protutijela, te vrijednosti tumorskih markera u krvi koji su povezani sa OMS-om u sklopu paraneoplastičkog sindroma

Antineuronska protutijela	Nalaz	Referentni interval
anti-Ri	Negativan	Negativan
anti-Yo	Negativan	Negativan
anti-Hu	Negativan	Negativan
<b>Tumorski markeri</b>		
CEA	sve vrijednosti tumorskih markera su unutar referentnog intervala	0 – 5.8 ng/ml
$\alpha$ – fetoprotein		0 – 9.5 ng/ml
CA 19-9		0 – 37 U/ml
CA 15-3		0 – 23 U/ml
CA 125		0 – 35 U/ml
CYFRA		<3.30ng/ml

Svi nalazi su bili u granicama normale, osim serološki dokazanog nalaza IgM i IgG protutijela na West Nile virus. Protutijela IgM i IgG na WNV su dokazana u parnim uzorcima seruma korištenjem komercijalnog ELISA testa (tablica 3) U prvom uzorku seruma, uzetog 13. dana bolesti, dokazana su oba protutijela IgM (omjer 3,37; pozitivan>1,1) i IgG (31,59 RU/ml; pozitivan>22) s niskom avidnošću (indeks avidnosti 7%; nizak<40%), što je bio dokaz akutne WNV infekcije. Također je, 13. dan bolesti, dokazana WNV RNA u urinu. U parnom uzorku seruma, uzetom 22. dana bolesti, dokazana je visoka razina IgM protutijela (odnos 4,25) kao i povećanje razine IgG protutijela (138,87 RU/ml).

Tablica 3: laboratorijski nalazi serološkog testiranja uzoraka seruma te molekularnog testiranja uzoraka seruma i urina 13. i 22. dan bolesti

Serološko testiranje seruma	Vrijednost	Referentni interval
West Nile virus IgM (13.dan bolesti)	omjer 3,37	pozitivan >1,1
West Nile virus IgG (13. dan bolesti)	31,59 RU/ml	pozitivan >22
West Nile virus IgM (22. dan bolesti)	omjer 4,25	pozitivan >1,1
West Nile virus IgG (22. dan bolesti)	138,87 RU/ml	pozitivan >22
West Nile virus IgG avidnost	7% niska avidnost	<40% niska avidnost
PCR, RT-PCR	Nalaz	
West Nile virus (uzorak seruma 13. dan bolesti)	Negativan	
West Nile virus (uzorak urina 13. dan bolesti)	Pozitivan	

Tijekom slijedeća tri tjedna hospitalizacije, bolesničini simptomi su ostali nepromijenjeni. Bolesnica se i dalje žalila na glavobolju, fotofobiju, vrtoglavice, imala je izražen tremor, nije bila sposobna kretati se ili zauzimati sjedeći položaj u krevetu, te nije bilo naznaka regresije opsoklonusa.

Pacijentica je liječena suportivno, primjenom paracetamola i ibuprofena u svrhu antipireze i analgezije, diazepamom u svrhu kontrole ataksije i tremora, pantoprazolom za gastroprotekciju, te sa izosorbid mononitratom koji pacijentica trajno uzima u svrhu kontrole arterijske hipertenzije. Zbog dužeg perioda ležanja i imobilizacije, bolesnici je također uveden enoksaparin kako bi se prevenirala pojava duboke venske tromboze.

Nakon pet tjedana hospitalizacije pacijentica počinje pokazivati znakove poboljšanja sa regresijom mioklonusa, opsoklonusa, vrtoglavice i ataksije. Uspijeva se vertikalizirati i hodati uz pomoć fizioterapeuta, te poslije samostalno uz pomoć hodalice, ali i dalje navodi osjećaj vrtoglavice u vertikalnom položaju. Drugi nalaz EEG-a i dalje pokazuje usporenu moždanu aktivnost.

Pacijentica je otpuštena na kućnu njegu 19.10.2018., nakon sedam tjedana hospitalizacije sa poboljšanjem stanja, te je bila pokretna uz pridržavanje.

Na kontrolnom pregledu 2 mjeseca nakon otpusta, pacijentica je imala uredan neurološki status sa potpunim oporavkom neuroloških simptoma.

### 3. RASPRAVA

Ovdje je prikazan slučaj bolesnice sa opsoklonus mioklonus sindromom induciranim West Nile encefalitisom. Po mojem saznanju i pretraživanju literature, ovo je petnaesti opisani slučaj do sada u svijetu. Međutim, mnogi autori opisuju West Nile encefalitis sa pojavom mioklonusa i atipičnog nistagmusa ili okularne dizimetrije. Iz tog razloga, razumno je zaključiti da je stvarna incidencija OMS-a u sklopu West Nile encefalitisa podcijenjena. (28,29)

Prikazana je starija bolesnica koja se prezentirala u kasno ljeto sa simptomima koji su odgovarali respiratornoj infekciji i gastroenteritisu, te progresijom stanja prema kliničkoj slici encefalitisa sa intenzivnom glavoboljom i neurološkim simptomima ekstrapiramidnog spektra. Iz epidemiološke anamneze saznajemo da je bolesnica zadobila ubode komaraca prilikom boravka na otvorenom. Ta informacija već je sugestivna za moguću neuroinvazivnu bolest uzrokovanu West Nile virusom. Naime, zbog povećane aktivnosti komaraca u ljetnim mjesecima, najveća incidencija infekcije WNV-om je između srpnja i listopada.(30) Iz pregleda literature OMS-a u sklopu WNE, tri od dosad opisanih slučajeva su se također odvila u periodu kasnog ljeta i rane jeseni. (31)

Iako je West Nile infekcija u 80% slučajeva asimptomatska, ipak se u 20% slučajeva prezentira sa samolimitirajućom West Nile groznicom, a u manje od 1% slučajeva će se razviti neuroinvazivna bolest. Čimbenici rizika za razvoj neuroinvazivne bolesti, osobito WN encefalitisa su među ostalima, starija dob i kardiovaskularne bolesti.(32) Bolesnica u mom slučaju je sedamdesetogodišnjakinja sa arterijskom hipertenzijom što ju čini podložnom razvoju tog težeg kliničkog oblika bolesti. Također se iz pregleda dosadašnjih opisanih slučajeva pacijenata sa WNE s OMS-om nalazi da je pet pacijenata od opisanih 14 bilo starije dobi od 60 godina.

Bolesnica se prezentirala sa slikom blaže respiratorne infekcije bez osipa koji je inače karakterističan za West Nile groznicu. Slika West Nile groznice u slučaju neuroinvazivne bolesti, bude inicijalni stadij, a izostanak osipa nas može djelomično upozoriti da je bolesnik pod rizikom razvijanja neuroinvaznog oblika infekcije, osobito West Nile encefalitisa. Patofiziologija te pojave nije razjašnjena. (33) U 12 dosada opisanih WNE praćenih OMS-om, u inicijalnom stadiju nije bilo osipa, dok se kod 2 opisana bolesnika javio osip na vratu i trupu.



Osim kašlja i vrućice bez zimice i tresavice s kojima se bolesnica inicijalno prezentirala, od 7. dana bolesti javljaju se još glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev. Bolesnica je hospitalizirana 10. dan bolesti, a od 11. dana se javlja intenzivna glavobolja sa vrtoglavicom, te se u kliničkoj slici zamjećuju mioklonizmi mišića gornjih ekstremiteta, fotofobija, tremor, ataksija i opsoklonus. Bolesnica je bila pri svijesti i orijentirana, ali zbog titubacije trupa nije mogla zadržati sjedeći položaj. Sumnju na encefalitis bilo koje etiologije u kliničkoj slici možemo postaviti jer su prisutni vrućica sa glavoboljom, fotofobija te mioklonizmi gornjih ekstremiteta.(34,35) Na West Nile encefalitis upućuju i ostali simptomi. WNE često ima bifazičan tijek, a mučnina, povraćanje i proljev se vrlo često pojavljuju u inicijalnoj fazi, a praćeni naknadno neurološkim ispadima u vidu poremećaja svijesti, ataksije, tremora, mioklonusa, pareze kranijalnih živaca te smetnji vida.(36) Sumnju na encefalitis potrebno je potvrditi lumbalnom punkcijom i analizom likvora.(34) Rezultati analize likvora bolesnice iz prikaza su u skladu sa uobičajenim vrijednostima za virusni encefalitis: nađena je pleocitoza od 65 leukocita/mm<sup>3</sup>, blaža proteinorahija (0,48 g/L) i normalna razina glukoze. Serološkom i bakteriološkom obradom likvora isključeni su najvažniji uzročnici encefalitisa, a 13. dan bolesti je u urinu metodom RT-PCR, a zatim i u serumu ELISA testom potvrđen West Nile virus.

Opsoklonus mioklonus sindrom je dijagnoza koja se postavlja kada su prisutna tri od četiri slijedeća kriterija: opsoklonus, mioklonus i/ili ataksija, promjena ponašanja i/ili poremećaj spavanja, poznata dijagnoza maligne bolesti i/ili prisutna antineuronska protutijela. U 39% slučajeva OMS je paraneoplastički, a u 61% slučajeva je parainfekcijski ili idiopatski.(5) Zbog puno bolje prepoznatog značaja OMS-a kao glasnika tumorskog zbivanja, važno je svakog pacijenta adekvatno obraditi kako bi se pronašlo potencijalno tumorsko sjelo. Bolesnica iz slučaja je imala prisutan mioklonus, opsoklonus i ataksiju te iz povijesti bolesti poznatu dijagnozu adenokarcinoma endometrija. Iz tog razloga je bolesnici napravljeno serološko testiranje na antineuronalna antitijela koja se mogu pojaviti u sklopu paraneoplastičkog sindroma, radiološka obrada, kompjutorizirana tomografija toraksa, abdomena i zdjelice, ultrazvuk abdomena i tumorski markeri kako bi se isključio recidiv i diseminacija maligne bolesti. Također je po prepoznavanju kriterija OMS-a učinjena detaljnija serološka obrada kako bi se isključili i infektivni uzročnici koji mogu dovesti do pojave parainfekcijskog OMS-a (vidi tablicu 1).

CT mozga pacijentice nije pokazivao patološke promjene, no nalaz EEG-a je ukazivao na difuzno usporenu moždanu aktivnost i osnovnu cerebralnu aktivnost u budnom stanju sačinjenu od theta valova. Ti nalazi su u skladu sa dosad opisanim slučajevima OMS-a u sklopu WNE, u kojima su i ostali bolesnici imali normalne nalaze CT-a i difuzna usporenja moždane aktivnosti.(31)

S obzirom da je riječ tek o petnaestom opisanom slučaju opsoklonus mioklonus sindroma u sklopu West Nile encefalitisa, mnoga pitanja vezana za liječenje bolesnika ostaju neodgovorena. West Nile encefalitis se primarno liječi suportivno, bez jasno dokazane efikasnosti drugih terapijskih pristupa. Opisane se terapijske primjene plazmafere, intravenskih imunoglobulina, monoklonskih protutijela specifičnih za WNV, kortikosteroida, ribavirina, interferona  $\alpha$ -2b i *antisense* oligomera.(21) Nijedna terapijska opcija se za sada nije pokazala značajno boljom od suportivnih mjera liječenja. U dosad opisanim slučajevima WNV-a sa OMS-om, dva pacijenta su liječena primjenom intravenskih imunoglobulina i kortikosteroida, jedan je liječen intravenskim imunoglobulinima i rituksimabom, a jedan primjenom plazmafereze. Ostali pacijenti su liječeni kortikosteroidima ili samo suportivnim mjerama. Nijedna terapijska opcija nije dovela do značajne razlike u brzini oporavka pacijenta ni u brzini regresije neuroloških simptoma.(31) Bolesnica iz mog prikaza slučaja je liječena suportivnim mjerama, primjenom antipireze i analgezije, diazepama za kontrolu neuroloških simptoma i sa svojom uobičajenom trajnom terapijom za arterijsku hipertenziju. Regresija neuroloških simptoma se počela uočavati u petom tjednu bolesti, a potpuna remisija se javila nakon 15 tjedana. Taj vremenski okvir odgovara i ostalim opisanim slučajevima i možemo reći da je regresija neuroloških simptoma dugotrajna. U jednom opisanom slučaju došlo je do povlačenja znakova OMS-a i neuroloških simptoma nakon deset dana bolesti(37), dok je kod ostalih slučajeva vrijeme potrebno za potpunu ili djelomičnu remisiju variralo između 30 dana i 8 mjeseci.

Iako je West Nile encefalitis ozbiljna bolest sa stopom smrtnosti od 20% i često praćena sa sporim neurološkim oporavkom i trajnim sekvelama neuroloških simptoma(15,16), dosad opisani slučajevi WN encefalitisa sa prezentacijom OMS-a pokazuju benigniji tijek. Naime, u 11 dosada opisanih slučajeva bolesnici su postigli potpunu ili gotovu potpunu remisiju unutar nekoliko mjeseci od početka bolesti. Za dva pacijenta podaci o oporavku poslije otpusta iz bolnice nisu dostupni, a u jednom slučaju se opisuje smrtni ishod. Pacijentica iz mog prikaza

je postigla potpunu remisiju nakon 15 tjedana. Možemo pretpostaviti na temelju toga da prezentacija OMS-a u sklopu WNE nagovještava povoljniji ishod za pacijenta, ali daljnja istraživanja su nužna kako bi se hipoteza potvrdila.

#### **4. ZAKLJUČAK**

West Nile infekcija je vjerojatno nedovoljno prepoznata i dokumentirana kao uzrok opsoklonus mioklonus sindroma. Iako je broj opisanih slučajeva u literaturi malen, može se naslutiti da bolest ima blagi tijek i povoljnu prognozu sa potpunim oporavkom pacijenata nekoliko mjeseci nakon početka bolesti. Nijedan dosad opisan terapijski pristup nije superioran suportivnom liječenju, te se ono pokazuje dostatno za pozitivan ishod bolesnika. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja, osobito u područjima sa povećanom aktivnošću West Nile infekcije, kako bi se dobile informacije utemeljene na čvrstim dokazima. Do tada, važno je napominjati potrebu za provođenjem nespecifičnih mjera sprječavanja širenja zaraze, pogotovo u mjesecima povećane aktivnosti prijenosnika, kako bi se smanjila incidencija arbovirusnih infekcija i njihovih neuroinvazivnih formi, jer za West Nile infekciju specifičnog lijeka, a ni cjepiva, nema.

## **5. ZAHVALA**

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. Daliboru Vukeliću na ustupljenoj literaturi i medicinskoj dokumentaciji, te na bezgraničnom strpljenju, razumijevanju i stručnoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na ljubavi i podršci kojom su mi uvelike olakšali ovih 6 godina obrazovanja.

## 6. LITERATURA

1. Pejić Roško S, Sekelj Fureš J, Đuranović V, Lončar L, Lujić L, Đaković I, et al. Opsoklonus-mioklonus sindrom dječje dobi. Paediatr Croat Vol62 Suppl 2 ; 13 Kongr Hrvat pedijatrijskog društva HLZ-a, Šibenik 2018. 2018 Oct 24;234.
2. Pike M. Opsoclonus-myoclonus syndrome. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier B.V.; 2013 [cited 2020 Apr 21]. p. 1209–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529107000428>
3. Pranzatelli MR. The neurobiology of the opsoclonus-myoclonus syndrome [Internet]. Vol. 15, Clinical Neuropharmacology. 1992 [cited 2020 Apr 5]. p. 186–228. Available from: <http://journals.lww.com/00002826-199206000-00002>
4. Wong A. An update on opsoclonus [Internet]. Vol. 20, Current Opinion in Neurology. 2007 [cited 2020 Mar 17]. p. 25–31. Available from: <http://journals.lww.com/00019052-200702000-00006>
5. Oh SY, Kim JS, Dieterich M. Update on opsoclonus–myoclonus syndrome in adults [Internet]. Vol. 266, Journal of Neurology. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019 [cited 2020 Mar 17]. p. 1541–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-9138-7>
6. Klaas JP, Ahlskog JE, Pittock SJ, Matsumoto JY, Aksamit AJ, Bartleson JD, et al. Adult-onset opsoclonus-myoclonus syndrome. Arch Neurol [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2020 Apr 5];69(12):1598–607. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2012.1173>
7. Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
8. Cucca A, Migdadi HA, Di Rocco A. Infection-mediated autoimmune movement disorders. 2017 [cited 2020 Apr 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.019>
9. Armangué T, Sabater L, Torres-Vega E, Martínez-Hernández E, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the

- Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Apr 21];73(4):417–24. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856612>
10. Honnorat J. New findings in adult opsoclonus-myoclonus syndrome [Internet]. Vol. 73, *JAMA Neurology*. American Medical Association; 2016 [cited 2020 Apr 5]. p. 381–2. Available from:  
<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2015.4757>
  11. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. 1997;710. Available from:  
<http://www.hiim.unizg.hr/index.php/udzbenik-temelji-neuroznanosti>
  12. Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. Vol. 124, *Brain*. 2001.
  13. Kalenić S. *Medicinska mikrobiologija* [Internet]. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. 680 p. Available from:  
<http://katalog.kgz.hr/pagesResults/bibliografskiZapis.aspx?&currentPage=1&searchById=30&sort=0&spid0=30&spv0=mikrobiologija+-+udzbenici&selectedId=454009060>
  14. Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2014. p. 1881-1903.e6.
  15. Vilibić-Čavlek TBLL-SSP-NISVG-MIM-GG. Infekcija virusom zapadnog Nila: re-emergentna bolest u Hrvatskoj. *Liječnički Vijesn*. 2013;(135):156–61.
  16. Pandak N, Vilibić-Čavlek T, Barbić L, Santini M, Pem-Novoesl I, Čabraja I, et al. Koliko i što znamo o infekciji uzrokovanoj virusom Zapadnog Nila? *Infektoloski Glas*. 2015;35(2–3):61–6.
  17. Sejvar JJ. West Nile Virus Infection. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2020 Apr 5];4(3). Available from:  
<http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.EI>

10-0021-2016

18. Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus Infection: a Balance between Virulence, Innate and Adaptive Immunity, and Viral Evasion. *J Virol*. 2006 Oct 1;80(19):9349–60.
19. Lim SM, Koraka P, Osterhaus ADME, Martina BEE. West Nile Virus: Immunity and Pathogenesis. *Viruses* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2020 Mar 17];3(6):811–28. Available from: <http://www.mdpi.com/1999-4915/3/6/811>
20. Chambers TJ, Diamond MS. Pathogenesis of flavivirus encephalitis. *Adv Virus Res*. 2003;60:273–342.
21. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: Review of the literature. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. NIH Public Access; 2013. p. 308–15.
22. Begovac, Josip; Božinović Dragomir; Lisić Miroslav BBSS. *Infektologija*. I. Zagreb: Profil; 2006. 229–232 p.
23. Parsons AM, Grill MF, Feyissa AM, Britton J, Hocker S, Crepeau A. EEG in WNV Neuroinvasive Disease. *J Clin Neurophysiol*. 2019 Mar 1;36(2):135–40.
24. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic Manifestations and Outcome of West Nile Virus Infection. *J Am Med Assoc*. 2003 Jul 23;290(4):511–5.
25. Sejvar JJ, Bode A V., Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1021–7.
26. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode A V., Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. Vol. 11, *Emerging Infectious Diseases*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2005. p. 1174–9.
27. Nathan D Ben, Samina I, Orr N. High titer human immunoglobulin as a specific therapy against West Nile virus encephalitis. Vol. 6, *Human Vaccines*. Taylor & Francis; 2010. p. 279–81.

28. Prasad S, Brown MJ, Galetta SL. Transient downbeat nystagmus from West Nile virus encephalomyelitis. *Neurology* [Internet]. 2006 May 23 [cited 2020 Jun 15];66(10):1599–600. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000216267.34612.ad>
29. Popescu A, Jain S, Massier A, Gopalakrishna K V., Bambakidis P. West Nile Infection Presenting with Ocular Dysmetria, Ataxia, and Hyperreflexia Reminiscent of Bickerstaff's Encephalitis. Vol. 121, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2008. p. e3.
30. West Nile virus infection - Annual Epidemiological Report for 2018 [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/west-nile-virus-infection-annual-epidemiological-report-2018>
31. Radu RA, Terecoasă EO, Ene A, Băjenaru OA, Tiu C. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with West-nile virus infection: Case report and review of the literature. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
32. Carson PJ, Borchardt SM, Custer B, Prince HE, Dunn-Williams J, Winkelman V, et al. Neuroinvasive disease and west nile virus infection, North Dakota, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis*. 2012 Apr;18(4):684–6.
33. Huhn GD, Dworkin MS. Rash as a Prognostic Factor in West Nile Virus Disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2020 Jun 15];43(3):388–9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/505606>
34. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. Vol. 18, *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. Royal College of Physicians; 2018. p. 155–9.
35. Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis [Internet]. Vol. 36, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018 [cited 2020 Jun 16]. p. 705–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861918312428>
36. Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, Haaland KY, Harrington JA, Harnar JAB, et al. West nile virus neuroinvasive disease [Internet]. Vol. 60, *Annals of Neurology*. 2006 [cited 2020



Jun 15]. p. 286–300. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20959>

37. Mustafa M, Levin J, Schöberl F, Rominger A. Postinfectious Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in a 41-Year-Old Patient-Visualizing Hyperactivation in Deep Cerebellar Nuclei by Cerebral [18F]-FDG- PET. *J Neuroimaging*. 2015 Jul 1;25(4):683–5.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Zovem se Sara Varga, studentica sam 6. godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Rođena sam 5.11.1995. u Virovitici. Osnovnoškolsko obrazovanje sam stekla u Osnovnoj školi Vladimira Nazora u Daruvaru, a opću gimnaziju završavam u Gimnaziji Daruvar 2014. godine. Iste godine se upisujem na Medicinski fakultet u Zagrebu. Po završetku 4. godine studija ostvarila sam pravo na profesionalnu studentsku razmjenu na Faculdade de Medicina Petropolis u Brazilu. Razmjenu sam odradila na Klinici za internu medicinu Hospital Alcides Carniero. Aktivno koristim engleski jezik, i njemački jezik ograničeno.