

# Encefalitis u djece i adolescenata

---

Kržak, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:160502>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Kržak**

**Encefalitis u djece i adolescenata**

2023./24.



Diplomski rad

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za infektivne bolesti djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./24.

## Sadržaj

1	UVOD .....	1
1.1	ENCEFALITIS .....	1
1.2	ETIOLOGIJA .....	1
1.3	PATOGENEZA.....	1
1.3.1	Patogeneza virusnih encefalitisa .....	1
1.3.2	Patogeneza bakterijskih encefalitisa.....	2
1.3.3	Difuzni edem mozga i porast intrakranijalnog tlaka .....	2
1.4	KLINIČKA SLIKA .....	3
1.4.1	Novorođenčad i mala djeca .....	3
1.4.2	Školska djeca.....	3
1.4.3	Encefalitisi u adolescenata .....	3
1.5	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	4
1.6	DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK.....	4
1.6.1	Pretrage CLS-a .....	4
1.6.2	Slikovne pretrage.....	5
1.7	LIJEČENJE .....	5
1.7.1	Simptomatsko i potporno liječenje.....	5
1.7.2	Antimikrobno liječenje.....	6
1.7.3	Imunosupresivno liječenje.....	6
2	CILJ RADA .....	7
3	ISPITANICI I METODE .....	8
3.1	Ispitanici .....	8
3.2	Statistička analiza .....	8
4	REZULTATI.....	9

4.1	Demografski i klinički parametri analiziranih bolesnika.....	9
4.1.1	Etiologija .....	9
4.1.2	Simptomi i dijagnostički nalazi .....	9
4.1.3	EEG i slikovne metode.....	10
4.1.4	Komplikacije tijekom hospitalizacije.....	10
4.1.5	Ishod bolesti i sekvele .....	10
4.2	Analiza dokaza o etiologiji po razdobljima .....	11
5	RASPRAVA .....	14
5.1	Demografski i klinički podaci .....	14
5.2	Etiologija bolesti.....	14
5.3	Simptomi i manifestacije .....	14
5.4	Ishod bolesti.....	15
5.5	Vjerojatnost dokaza etiologije po razdobljima .....	15
6	ZAKLJUČAK .....	17
7	ZAHVALE .....	18
8	LITERATURA .....	19
9	ŽIVOTOPIS .....	21

## Pokrate:

ADEM Akutni diseminirani encefalomijelitis

CLS cerebrospinalni likvor

CMV citomegalovirus

EBV Epstein Barr virus

GUK glukoza u krvi

GUL glukoza u likvoru

HHV 6 humani herpes virus tip 6

HSV-1 herpes simplex virus tip 1

HSV-2 herpes simplex virus tip 2

IVIG intravenski imunoglobulini

KMB krvno - moždana barijera

KME Krpelji meningoencefalitis

NPE neparaneoplastini encefalitis

NPEV non-polio enterovirusi

PE paraneoplastični encefalitis

TBEV tick borne encephalitis virus

## Sažetak

### Encefalitis u djece i adolescenata

Encefalitis je upalna bolest moždanog parenhima koja može uzrokovati poremećaje moždanih funkcija. Prema etiologiji, encefalitis se dijele na infektivne i neinfektivne, pri čemu su virusi najčešći uzročnici infektivnog encefalitisa u djece. Cilj ovog rada je provesti deskriptivnu epidemiološku analizu bolesnika s encefalitisom dječje dobi liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" od 2006. do 2023. godine te usporediti vjerojatnost dokazivanja etiologije u tri različita razdoblja, s obzirom na uvođenje panela za dokazivanje autoimunih encefalitisa i multiplex PCR meningitis/encefalitis panela koji simultano dokazuje prisutnost većeg broja virusnih uzročnika. U istraživanje su uključeni podaci 243 djece i adolescenata hospitaliziranih u Zavodu za infektivne bolesti djece, prosječne dobi od 8 godina. Rezultati su pokazali uspješno dokazivanje etiologije bolesti u 59,7% bolesnika. Najčešći uzročnici infektivnih encefalitisa bili su KME i VZV, dok je najčešći neinfektivni encefalitis bio ADEM. Analiza podataka nije pokazala značajno povećanje vjerojatnosti dokazivanja etiologije uvođenjem novih dijagnostičkih metoda. S toga treba zaključiti da je akutni encefalitis je kompleksna bolest koja zahtijeva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju. Unatoč napretku u dijagnostičkom postupku, veliki broj slučajeva encefalitisa u djece i dalje ostaje etiološki nerazjašnjen.

**Ključne riječi:** akutni encefalitis; pedijatrijska populacija; etiologija

## Abstract

### Encephalitis in children and adolescents

Encephalitis is an inflammatory disease of the brain that can lead to significant disruptions in brain function. It can be classified into infectious and non-infectious, with viruses being the most common pathogen in children. This study aims to provide a descriptive epidemiological analysis of encephalitis cases in children and adolescents treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" between 2006 and 2023. Additionally, it compares the probability of determining the etiology across three different periods, considering the implementation of panels for autoimmune encephalitis diagnostics and multiplex PCR panels for meningitis/encephalitis.

The study included data from 243 children and adolescents hospitalized at the Department of Pediatric Infectious Diseases, with an average age of 8 years old. The findings revealed that the etiology was successfully identified in 59.7% of cases. The most common infectious agents were tick-borne encephalitis virus (TBEV) and varicella-zoster virus (VZV), while the most frequent non-infectious encephalitis was acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). The analysis indicated that the introduction of new diagnostic methods did not significantly increase the likelihood of identifying the etiology.

In conclusion, acute encephalitis is a complex condition requiring a multidisciplinary approach for diagnosis and treatment. Despite advance in diagnostics, a substantial amount of cases remain etiologically unresolved, underscoring the need for ongoing research and improvement in diagnostic strategies.

Key words: acute encephalitis; pediatric population; etiology



# 1 UVOD

Upalne bolesti možemo podijeliti na bolesti infektivne i neinfektivne prirode.

Infektivne upalne bolesti jesu bolesti koje nastaju upalnim odgovorom na prisutnost stranih mikroorganizama, koji mogu biti bakterije, virusi, gljive i paraziti. (1)

## 1.1 ENCEFALITIS

Encefalitisi su upalne bolesti moždanog parenhima koje posljedično dovode do poremećaja moždanih funkcija. Ovisno o lokalizaciji razlikujemo bulbarni encefalitis (gdje je upalom zahvaćena produžena moždina) te rombencefalitis (zahvaća i pons i mali mozak). Ukoliko su upalom, uz moždani parenhim, zahvaćene i moždane ovojnice, tada govorimo o meningoencefalitisu. Kako se ova bolest vrlo rijetko javlja izolirano, najčešće ćemo govoriti o meningoencefalomijelitisu, gdje su upalom zahvaćene moždane ovojnice, parenhim i leđna moždina. (2)

## 1.2 ETIOLOGIJA

Encefalitise prema etiologiji možemo podijeliti na infektivne i postinfektivne, te autoimune. Infektivni encefalitisi mogu biti uzrokovani bakterijama, virusima, gljivama i parazitima, no u dječjoj dobi daleko su najčešći uzročnici virusi. U zemljama umjerenog klimatskog područja najvažniji uzročnik virusnog encefalitisa je Herpes simplex virus tip (HSV) 1 i 2, dok su najvažniji uzročnici meningoencefalitisa nonpolio enterovirusi (NPEV). Bakterijske infekcije središnjeg živčanog sustava znatno su rjeđe te spektar uzročnika ovisno o dobi djeteta.(3) Autoimune encefalitise dalje razlikujemo kao paraneoplastične i neparaneoplastične. Paraneoplastični encefalitisi manifestiraju se kao dio paraneoplastičnih neuroloških sindroma uzrokovanih intracelularnim i ekstracelularnim protutijelima povezanih s različitim vrstama maligniteta. Za razliku od PE, gdje je autoimuni odgovor uglavnom povezan s T staničnom imunosti, neparaneoplastični encefalitisi (NPE) češće su povezani s intrinzičnom patogenošću(4)

## 1.3 PATOGENEZA

### 1.3.1 Patogeneza virusnih encefalitisa

Do infekcije središnjeg živčanog sustava virusom može doći na dva temeljna načina: preko virusom inficirane krvi (hematogeno) ili širenjem virusa kroz živčano tkivo

(neuronalno). Najčešći uzročnici koji putem krvi dolaze u živčano tkivo jesu virus parotitisa (u prevakcinalnom razdoblju), enterovirusi i virusne infekcije koje prenose vektori poput virusa zapadnog Nila ili virusa krpeljnog meningoencefalitisa. Zahvaljujući postojanju krvno – moždane barijere (KMB), SŽS je prilično otporan na infekcije, te encefalitise u većini slučajeva može uzrokovati tek pojava sekundarne viremije, nastala kao posljedica replikacije virusa u stanicama prirodne imunosti. Takve zaražene stanice ulaze u krvotok moždanog tkiva i ovojnica i tamo prenose zarazu. Zaraza se dalje može prenijeti infekcijom endotela krvnih žila, filtracijom kroz oštećene endotelne stanice, pinocitozom preko KMB ili infekcijom leukocita. Neuronalni put prijenosa karakterističan je za virus rabijesa i HSV, gdje se zaraza najčešće širi ulaskom u stanice pomoću specifičnih receptora. Nakon ulaska, unutar stanice započinje virusna replikacija pomoću vlastitih polimeraza ili enzima domaćina. Do zaraze susjednih stanica dolazi direktnom infekcijom, preko inficiranog izvanstaničnog prostora ili prijenosom preko inficiranih imunskih stanica ili glijе. Infekcija prestaje zaustavljanjem replikacije, najčešće radi apoptoze stanice ili sekrecije interferona. (3)

### 1.3.2 Patogeneza bakterijskih encefalitisa

Dva najvažnija puta infekcije jesu bakterijemija, kojoj u pravilu prethodi kolonizacije sluznice nazofarinksa i direktno širenje iz parameningealnih žarišta. Bakterijemijski put nastanka puno je češći i među glavnim uzročnicima su bakterije koje posjeduju polisaharidnu kapsulu poput *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* i  $\beta$  hemolitičkih streptokoka. Postojanje kapsule omogućava dulje preživljavanje u krvotoku i posljedično bakterijemiju visokog titra. Bakterijski encefalitis se mogu razviti i ijetrogeno, kontaminacijom sustava za odvodnju likvora, uglavnom nakon intrakranijalnih operacija i implantacije umjetne kohleje. (5) (3)

### 1.3.3 Difuzni edem mozga i porast intrakranijalnog tlaka

Infekcije živčanog sustava uzrokuju jaki imunski odgovor, koji preko medijatora upale uzrokuje vazodilataciju. Takva povećana prokrvljenost dovodi do otežanog stvaranja, provođena i apsorpcije cerebrospinalne tekućine što posljedično dovodi do edema i povećanja intrakranijalnog tlaka. Difuzni edem mozga osobito je prisutan kod difuznog virusnog encefalitisa, koji brzo zahvaća moždano tkivo i uzrokuje nagli porast volumena mozga. Takvo oticanje može biti vazogenog, citotoksičnog i intersticijskog podrijetla. Vazogeni edem nastaje uslijed oštećenja KMB te ulaska proteina seruma za kojima osmozom dolazi i tekućina. Citotoksični edem uzrokovan

je oštećenjem neurona te posljedičnog elektrolitnog disbalansa, a intersticijski je usko vezan za poremećenu homeostazu likvora. Nastanak edema i povećanje tlaka nadalje uzrokuju hernijacije moždanoga tkiva pod lubanjske strukture i njegovo nagnječenje, što uzrokuju po život opasno stanje. (3)

## 1.4 KLINIČKA SLIKA

### 1.4.1 Novorođenčad i mala djeca

Novorođenčad i mala djeca predstavljaju dijagnostički izazov jer je klinička slika bolesti vrlo često nespecifična. Na neonatalni encefalitis treba posumnjati ako se novorođenče staro između 7 i 21 dan prezentira izrazitom letargijom, povišenom tjelesnom temperaturom i konvulzijama. Roditelji često opisuju da se dijete teško razbudi, gubi motiviranost za hranjenjem te je vrlo mirno. Encefalitisi u male djece često imaju slične simptome; povišenu tjelesnu temperaturu i poremećaje svijesti koji se rapidno pogoršavaju te fokalne epileptične napadaje ili neurološke deficite. (2)

### 1.4.2 Školska djeca

Starija djeca često pokazuju znakove difuzne bolesti, kao što su promjene u ponašanju ili osobnosti, što može biti rani simptom bolesti. Ponekad, bolest se prezentira naglim poremećajem svijesti i neurološkim ispadima, bez ikakvih prethodnih simptoma. No ipak je puno češće postupno pogoršanje mentalnog statusa, kojem prethode znakovi infekcije; povišena tjelesna temperatura, glavobolja, probavne smetnje, abdominalna bol te mučnina i povraćanje. Neurološki ispadi često prate porast temperature; javlja se stupor do kome, konvulzije, nenormalna rigidnost i fokalni znakovi. Kad je tjelesna temperatura izrazito povišena, bolest se može manifestirati agresivnim konvulzijama uz bizarne nevoljne pokrete i halucinacijama s kratkim periodima lucidnosti. (6)

### 1.4.3 Encefalitisi u adolescenata

Kod adolescenata encefalitis se ponekad pojavljuje kao manifestacija mononukleoze uzrokovane Epstein-Barrovim virusom (EBV) ili zaraze HSV, najčešće tipa 2. Simptomi mogu varirati od blagih; kao što su osjećaj prostracije, povišena tjelesna temperatura, gubitak apetita i glavobolje, do teških simptoma bolesti. Ozbiljne kliničke manifestacije uključuju vrlo visoke tjelesne temperature ( $>40^{\circ}\text{C}$ ), jake glavobolje, mučninu i povraćanje, ukočenost šije, zbunjenost i ostale poremećaje svijesti sve do kome, gubitak sluha ili vida te gubitak pamćenja i halucinacije. Znakovi

bolesti mogu se pojaviti za vrijeme ili nakon obolijevanja od virusne infekcije, ali vrlo često dolaze i samostalno. (7)

## 1.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza uključuje metaboličke bolesti, intoksikaciju, subarahnoidalno krvarenje, masivne lezije mozga, embolije moždanih krvnih žila, akutne demijelinizirajuće bolesti, status epilepticus neorganske etiologije i migrenske napadaje. (8)

## 1.6 DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Temelj svakog dijagnostičkog pristupa pacijentu je dobro i iscrpno uzeta anamneza. S obzirom na to da se u velikom broju slučajeva radi o dojenčadi i maloj djeci, često nam heteroanamneza služi kao najrelevantniji izvor podataka. Osim klasične osobne i obiteljske anamneze, posebnu pozornost treba posvetiti pitanjima boravka u prirodi i mogućeg ugriza krpelja, kupanja u vodama stajaćicama ili putovanju u udaljene krajeve. Hematološke i biokemijske pretrage krvi ponekad su alat za pokušaj procjene težine simptoma i progresije bolesti te razvrstavanja bakterijskih i nebakterijskih upala. No, pri postavljanju sigurne dijagnoze najvažnije su pretrage cerebrospinalnog likvora (CLS) i slikovne radiološke pretrage.

### 1.6.1 Pretrage CLS-a

Uzorak CLS-a za analizu najčešće se uzima lumbalnom punkcijom. Ako je lumbalna punkcija onemogućena (npr. zbog deformiteta ili infekcije kože) likvor se može uzorkovati i cisternalnom (subokcipitalnom punkcijom). U pacijenata s ugrađenim sustavom za odvodnju likvora, uzorak se uzima punkcijom pumpice drenažnog sustava. Nakon dobivanja uzorka, isti se šalje na citološku, biokemijsku i mikrobiološku pretragu. (2)

Citološke pretrage likvora uključuju brojenje i diferencijaciju leukocita. U starije djece i odraslih za normalan nalaz se uzima vrijednost  $\leq 5$  limfocita u  $1 \text{ mm}^3$  ( $\mu\text{L}$ ). U novorođenčadi taj se interval povećava do 30 stanica u  $\text{mm}^3$ . Jedan do dva granulocita u  $\text{mm}^3$  smatra se urednim nalazom kod starije djece i odraslih, dok je u novorođenčadi uobičajeno i do 60% neutrofila.(3)

Biokemijske pretrage likvora podrazumijevaju mjerenje glukoze u likvoru (GUL) i koncentraciju proteina. Glukoza se također mjeri i u krvi (GUK), a GUL/GUK omjer govori o postojanju hipoglikorahije, odnosno snižene razine glukoze u likvoru. Hipoglikorahija karakterističnija je za bakterijske, nego za virusne bolesti, pa može biti indikator etiologije upale

SŽS. Povećana koncentracija proteina u likvoru također je znak upale, a visoke koncentracije češće su u bakterijskih, no u virusnih upala.

Mikrobiološka dijagnostika podrazumijeva bakterioskopski pregled i kultivaciju uzročnika, a posljednjih se godina koriste i naprednije, molekularne, metode detekcije uzročnika.

2011. godine u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb uveden je panel za dijagnostiku autoimunih encefalitisa, koji analizira uzorke CSL na najčešća protutijela autoimunih encefalitisa, čime je dodatno proširena dijagnostika akutnih encefalitisa.

U lipnju 2020. dijagnostički postupak se širi uvođenjem multiplex PCR meningitis/encefalitis panela. Panel koji se koristi u Klinici za infektivne bolesti je BIOFIRE® FILMARRAY® ME Panel koji testira jedan uzorak CSL na širok raspon bakterija, virusa i gljiva. Patogeni obuhvaćeni ovim panelom jesu bakterije *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, citomegalovirus (CMV), NPEV, HSV -1, HSV -2, HHV – 6, Parechovirus i VZV. Test također detektira i gljive *Cryptococcus* spp., točnije *C. neoformans* i *C. gattii*. (9)

#### 1.6.2 Slikovne pretrage

U slučaju sumnje na povišenje intrakranijskog tlaka, CT mozga je pretraga koja prethodi lumbalnoj punkciji. Ta pretraga, kod novorođenčadi i dojenčadi može se zamijeniti ultrazvukom mozga. Kasnije u procesu liječenja, posebno ako je postavljena sumnja na encefalitis u sklopu određenog kliničkog sindroma (HSV-1, postinfekcijski encefalitis, transverzalni mijelitis, upalni cerebralni vaskulitis) dijagnostički postupak dopunjava se magnetnom rezonancijom. (5) (3)

### 1.7 LIJEČENJE

Liječenje encefalitisa u djece i adolescenata provodi se simptomatski i potporno uz antimikrobno liječenje. Terapijski postupak treba početi odmah po postavljenoj sumnji na encefalitis. (10)

#### 1.7.1 Simptomatsko i potporno liječenje

S obzirom na vrstu i težinu simptoma, simptomatsko i potporno liječenje prilagodit će se pacijentu i njegovim individualnim potrebama. Većini bolesnika s blagim simptomima dovoljni su analgetici, ustezanje od fizičke aktivnosti, zamračenje prostorije i odgovarajuća hidracija. Kod bolesnika koji u sklopu kliničke slike razviju konvulzije, iste se prekidaju parenteralno diazepamom ili midazolamom i u liječenje se uvodi antikonvulzivna profilaksa.

Po potrebi uvodi se i antiedematozna terapija. Ako se uvodi imunosupresivno liječenje kortikosteroidima, važno je uvesti i gastroprotektivne lijekove. (3)

#### 1.7.2 Antimikrobno liječenje

Specifično liječenje encefalitisa u djece i adolescenata provodi se empirijski i etiološki. Empirijsko se liječenje provodi uzimajući u obzir bakterijske i nebakterijske uzročnike. Pri prijemu djece starije od 3 mjeseca, liječenje se najčešće započinje kombinacijom aciklovira i ceftriaksona te se nastavlja do isključenja ili potvrde kliničke sumnje. U novorođenčadi se uz ceftriakson dodaje ampicilin. Nakon etiološkog dokaza, antimikrobno liječenje nastavlja se prema utvrđenom uzročniku.(10)

#### 1.7.3 Imunosupresivno liječenje

Ukoliko se postavi sumnja na autoimuni encefalitis, prva linija terapije obuhvaća korištenje kortikosteroida, intravenskih gamaglobulina (IVIG) i plazmafereze. Kortikosteroidi se primjenjuju putem pulsne terapije. Plazmafereza je posebno učinkovita za pacijente s pozitivnim anti-NMDAR antitijelima. Kod neuspješnog odgovora na terapiju, indicirana je primjena rituksimab-a.(11)

## 2 CILJ RADA

Cilj ovoga rada je napraviti deskriptivnu epidemiološku analizu slučajeva encefalitisa u djece i adolescenata liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju između 2006. i 2023. godine te usporediti vjerojatnost dokazivanja etiologije u trima razdobljima; 2006. – 2010., 2011. - svibanj 2020., lipanj 2020. - 2023.

## 3 ISPITANICI I METODE

### 3.1 Ispitanici

Za istraživanje su uzeti podaci djece i adolescenata liječenih na Zavodu za infektivne bolesti djece Klinike za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 2006. do 2023. godine.

Uzorak je obuhvatio sve bolesnike s otpusnom dijagnozom akutnog encefalitisa, meningoencefalitisa i meningoencefalomijelitisa s dokazanom i nedokazanom etiologijom bolesti.

Iz baze podataka analizirani su demografski podaci, podaci o trajanju i ishodu hospitalizacije te etiologiji bolesti.

### 3.2 Statistička analiza

Numeričke varijable prikazane su medijanom, interkvartilnim rasponom i rasponom, dok su kategoričke varijable prikazane brojem i postotkom. Normalnost distribucije numeričkih varijabli provjerena je Shapiro-Wilkovim testom i grafički. Neparametrijski distribuirane numeričke varijable uspoređene su Mann-Whitney U testom, dok je ovisnost kategorijskih varijabli analizirana Fisherovim egzaktnim testom u slučaju dvije varijable i hi-kvadrat testom u slučaju više od dvaju varijabli. P-vrijednosti prilagođene su za višestruke usporedbe Benjamini-Hochbergovom metodom. Razina značajnosti statističkih testova postavljena je na 95% te su svi provedeni testovi dvostrani. Statistička analiza provedena je u programu R (verzija 4.3.1.) s paketom ggplot2 (verzija 3.5.1.)



## 4 REZULTATI

### 4.1 Demografski i klinički parametri analiziranih bolesnika

Istraživanjem smo obuhvatili 243 bolesnika hospitalizirana u Klinici pod dijagnozom akutnog encefalitisa. Ispitanici su boravili u Zavodu za infektivne bolesti djece u razdoblju između 2006. i 2023. godine. Medijan dobi bolesnika bio je 8 godina, pri čemu je najmlađi bolesnik bio star mjesec dana, a najstariji u dobi od 17 godina i 11 mjeseci. Raspodjela po spolu bila je M: 118, Ž: 125. Prosječna duljina hospitalizacije iznosila je 14 dana s medijanom trajanja bolesti pri prijemu od 4 dana.

#### 4.1.1 Etiologija

Kod 145 bolesnika etiologija encefalitisa je dokazana, dok u ostalih 98 bolesnika etiologija ostaje nepoznata. Kod pacijenata s poznatom etiologijom kod 61 (42,1%) pacijenta dokazana je infektivna etiologija, dok je encefalitis u 84 (57,9%) ispitanika neinfektivne etiologije. U slučaju infektivnih encefalitisa, 12 je KME (8,3%) i 12 (8,3%) VZV etiologije, dok je u 7 (4,8%) ispitanika dokazana EBV, a u 9 (6,2%) HSV. U 6 (4,1%) pacijenata dokazan je NPEV, dok je među 5 (3,5%) pacijenata s encefalitisom dokazana infekcija s *M. pneumnoniae*. Kod 3 (2,1%) pacijenta encefalitis se javio uslijed zaraze virusom influence. Od neinfektivnih encefalitisa, u 72 (49,7%) bolesnika postavljena je dijagnoza ADEMA-a. Anti – NMDAR encefalitis utvrđen je kod 5 (3,5%) pacijenata, a 2 (1,4%) pacijenta boluju od Bickerstaffovog sindroma. 12 (8,3%) bolesnika svrstano je u ostale, etiološki dokazane uzroke encefalitisa.

#### 4.1.2 Simptomi i dijagnostički nalazi

182 (74,9%) bolesnika razvilo je vrućicu u toku bolesti ili liječenja. Prosječno trajanje febriliteta bilo je 2 dana, a medijan maksimalnog febriliteta je 39,0 °C varirajući od 37,2 – 41,0 °C. U 103 (42%) ispitanika javio se barem jedan napad konvulzija. Uredan nalaz oligoklonalnih vrpca imalo je 48 (75%) bolesnika, dok se povećana koncentracija oligoklonalnih vrpca u CLS pronašla kod 6 (9,4%), a u CLS i u serumu kod 10 (15,6%) bolesnika. Kod 25 (40,3%) pacijenata nalaz antigangliozidnih antitijela je pozitivan. Pri ispitivanju funkcije KMB, 38 (26,4%) bolesnika imalo je uredan nalaz, dok su kod 85 (55,6%) pronađeni znakovi disfunkcije, kod 10 (6,9%) intratekalna sinteza imunoglobulina, a kod 16 (11,1%) bolesnika oba poremećaja.

#### 4.1.3 EEG i slikovne metode

Kod 48 (22%) bolesnika EEG nalaz bio je uredan, dok je ostalih 195 (78%) bolesnika imalo patološki nalaz, od čega je u 149 (68,4%) EEG nalaz bio usporen ili iregularan, u 3 (1,4%) bolesnika iritativan, dok je 19 (8,7%) nalaza pokazivalo i usporen ili iregularan i iritativan nalaz. U 3 (1,4%) slučaja EEG nalaz pokazivao je ostale patološke promjene i izbijanja. Pri očitavanju CT nalaza 95 (70,4%) nalaza bilo je uredno, 20 (14,8%) bolesnika pronađen je edem mozga, dok je nalaz 15 (11,1%) bolesnika pokazivao fokalnu leziju. I edem i leziju imalo je 5 (3,7%) bolesnika. Pri kontroli bolesnika MRI, u 37 (34,6%) bolesnika nalaz je bio uredan, dok je 70 (65,4%) bolesnika imalo patološki nalaz MRI.

#### 4.1.4 Komplikacije tijekom hospitalizacije

U toku hospitalizacije u Zavodu, 53 (21,0%) pacijenta razvilo je komplikacije bolesti. 17 (32,1%) bolesnika dobilo je uroinfekciju, 7 (13,2%) gastroenterokolitis i 6 (11,3%) pseudokolelitijazu uslijed primjene ceftriaksona. Četiri bolesnika (7,6%) dobila su sepsu. Od pneumonije su oboljela dva (3,8%) pacijenta, dok se proljev zbog rotavirusne infekcije razvio u četiri (7,6%) bolesnika. U 13 (24,5%) bolesnika nastale su druge komplikacije. 40 (16,5%) bolesnika moralo je biti intubirano ili mehanički ventilirano.

#### 4.1.5 Ishod bolesti i sekvele

U vidu ishoda bolesti, 179 (75,9%) u djece i adolescenata bolest je završila potpunim oporavkom. Kod 52 (22%) pacijenata zaostale su sekvele. Bolest je završila smrtnim ishodom u 5 (2,1%) slučajeva.<sup>7</sup>

U 179 bolesnika (75,9%) bolest je završila potpunim oporavkom. Kod 52 (22%) pacijenata zaostale su sekvele. Bolest je završila smrtnim ishodom u 5 (2,1%) bolesnika.<sup>7</sup>

Od poznatih sekvela, slabost ili pareza donjih udova zaostala je kod 15 (6,2%) pacijenata, okularni simptomi kod 6 (2,5%), a oduzetost (hemiplegija) jedne strane tijela kod 5 (2,1%) bolesnika. Slabost ili pareza i gornjih i donjih udova zaostala je kod 4 (1,7%) bolesnika. Nestabilnost kao ishod poremećaja maloga mozga zaostala je kod 3 (1,2%), poremećaj govora također u 3 (1,2%) dok su oba poremećaja zaostala u 2 (0,8%) djece i adolescenata nakon encefalitisa. Teški poremećaj viših moždanih funkcija posljedica je encefalitisa u 3 (1,2%) bolesnika, a 11 bolesnika (4,2%) ima ostale sekvele bolesti.

#### 4.2 Analiza dokaza o etiologiji po razdobljima

Za potrebe analize, podatke ispitanika podijelili smo u tri skupine po razdobljima: 1.

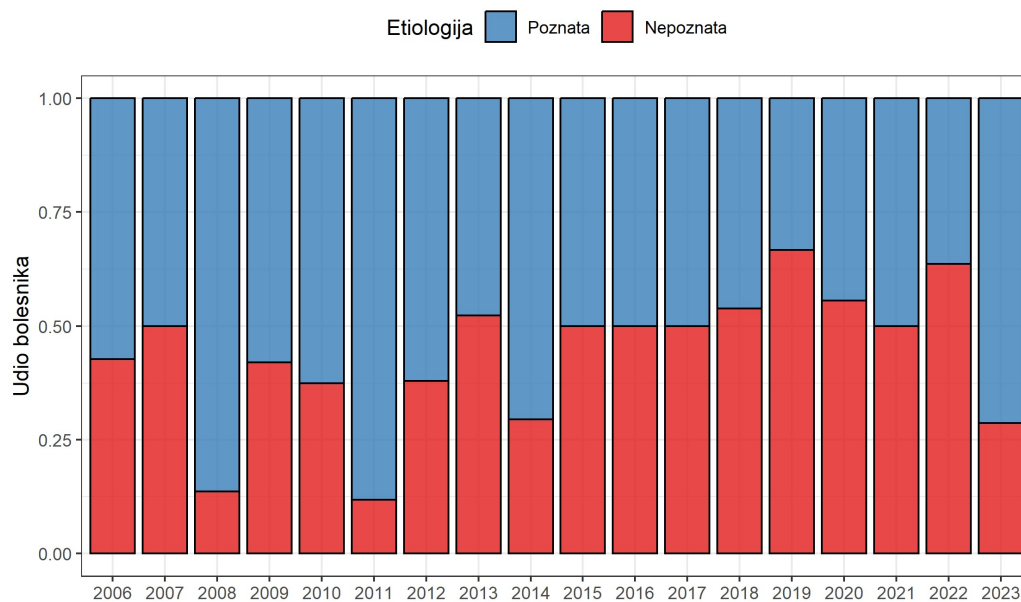
Razdoblje prije uvođenja panela za autoimune encefalitise 2. Razdoblje nakon uvođenja panela za autoimune encefalitise i prije uvođenja multiplex meningitis/encefalitis panela i 3.

Razdoblje nakon uvođenja multiplex meningitis/encefalitis panela.

**Tablica 1.** Usporedba etiologije u analiziranim razdobljima.

Razdoblje	Poznata etiologija	Nepoznata etiologija
2006 – 2010	47 (67.1%)	23 (29.9%)
2011 – svibanj 2020	82 (57.8%)	60 (42.2%)
Lipanj 2020 - 2023	16 (51.6%)	15 (48.4%)

Nije utvrđena statistički značajna ovisnost razdoblja i dokaza o etiologiji (**hi-kvadrat test, p = 0.262**).



**Slika 1.** Raspodjela encefalitisa s poznatom i nepoznom etiologijom po analiziranim godinama.

Analizom podataka nije utvrđeno povećanje vjerojatnosti dokaza etiologije encefalitisa niti nakon uvođenja panela za autoimune encefalitise niti nakon uvođenja multiplex meningitis/encefalitis panela.

## 5 RASPRAVA

U ovome radu analizirani su demografski i klinički podaci 243 ispitanika liječenih u Zavodu za infektivne bolesti djece u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od 2006. do 2023. godine. Ispitanici su djeca i adolescenti čije je liječenje provedeno pod dijagnozom akutnog encefalitisa.

### 5.1 Demografski i klinički podaci

Ispitanici u ovome istraživanju variraju u dobi, s prosječnom dobi od 8 godina. Najmlađi ispitanik star je mjesec dana, dok je najstariji u starosti od 17 godina i 11 mjeseci. Što se spolne distribucije tiče, prevaliraju bolesnice, kojih je 125 (51,4%), naspram 118 (48,6%) bolesnika muškoga spola. Neke studije opisuju veću pojavnost encefalitisa u muškoj populaciji, no naš uzorak sugerira ravnomjernu raspoređenost među spolovima. (6, 12) Prosječna duljina hospitalizacije bila je 2 tjedna, uzimajući u obzir najkraću duljinu hospitalizacije od 1 dana, dok je najduže hospitaliziran bolesnik boravio u Klinici 232 dana.

### 5.2 Etiologija bolesti

Etiologiju smo uspjeli dokazati u ukupno 145 (59,7%) pacijenata, od čega je najviše vođeno pod dijagnozom ADEM-a, čak 72 (29,6%, odnosno 49,7% poznate etiologije). Taj rezultat pokazuje porast od 10% s obzirom na rezultate Klinike iz 2011., kada je zabilježena pojavnost od 19% Jednaka je pojavnost KME i VZV encefalitisa, koji su se pojavili u 12 (4,9% odnosno 8,3% encefalitisa poznate etiologije) djece i adolescenata. Nešto je niža pojavnost HSV encefalitisa, dokazanog u 7 (2,9%, odnosno u 4,8% etiološki dokazanih encefalitisa) pacijenata, što je nešto niže nego 5% dokazanih u gore navedenoj studiji. (5).

### 5.3 Simptomi i manifestacije

Najčešći objektivni simptomi bolesti su vrućica, koja se javila u 182 (74,9%) pacijenata s prosječnim maksimumom tjelesne temperature od 39,0 °C te konvulzije zabilježene u 103 (42,0%) pacijenta, nakon čega je započeto potporno antipiretsko i antikonvulzivno liječenje. Te su simptome kao najčešće, pridodajući još i povraćanje kao važan simptom koji se pojavljuje u 42,7% ispitanika, opisali i *Shen i sur.* u svojoj studiji(12). S obzirom da su neki oblici akutnih encefalitisa teška stanja koja zahtijevaju dugo liječenje i hospitalizaciju, očekuje se značajna pojavnost komplikacija te su se one pojavile u 53 (21,0%) pacijenta.

## 5.4 Ishod bolesti

Nakon liječenja koje je provedeno potpuno, simptomatski i etiološki, kompletno se oporavilo 179 (75,9%) pacijenata, što je puno više nego što pokazuju inozemne studije pedijatrijske populacije, kao što je australoazijska studija koja bilježi zaostatak sekvela u više od polovice pacijenata (13). Od 243 pacijenta liječena u Zavodu, 5 (2,1%) bolesti završilo je smrtnim ishodom. I taj je podatak neočekivano mali uspoređujući sa svjetskim podacima, gdje se smrtnost od ove bolesti procjenjuje na 20%. (13) U studiji provedenoj u Sjedinjenim Američkim državama (14) provedenoj na 142 pacijenta, 48 je kontrolno pregledano, od čega je 38 (78%) imalo perzistentne deficite. Najviše ispitanika te studije prijavilo je psihijatrijske poremećaje, dok su najčešće sekvele opisane u našem radu slabosti i pareze donjih udova, i to u 15 (6,2%) bolesnika.

## 5.5 Vjerojatnost dokaza etiologije po razdobljima

Proučavanje vjerojatnosti za dokaz etiologije encefalitisa podijeljena je na tri razdoblja: razdoblje prije uvođenja panela za autoimune encefalitise, razdoblje od 2011. do svibnja 2020. kada je uveden panel, no prije uvođenja multiplex meningitis/encefalitis panela, te razdoblje od lipnja 2020. kada su na Kliniku uvedene obje pretrage. U prvoj skupini opisano je 70 (28,1%) pacijenata od kojih je kod 47 (67,1%) utvrđena etiologija, a kod 23 (29,9%) bolesnika etiologija je ostala neprepoznata. Druga skupina brojala je 142 (58,4%) ispitanika, s udjelom encefalitisa nepoznate etiologije od 42,2% (60 ispitanika), dok smo u trećoj skupini analizirali uzorak od 31 (12,8%) bolesnika gdje je 15 (48,4%) slučajeva encefalitisa ostalo nerazjašnjene etiologije.

Uspoređujući pronađene podatke s onima opisanima na Klinici 2011. (5) došlo je do značajnog porasta u pojavnosti ADEM-a, koja je narasla s 19% na 29,6%. U istoj studiji imali su mali broj HSV encefalitisa, svega 5%, a ti su se rezultati u ovome radu još manji gdje je dokazano 3,5 % encefalitisa te etiologije. U analiziranim razdobljima nešto je više dokaza o KME i VZV etiologiji (oboje 4,9%). No, u sva tri razdoblja broj etiološki nepoznatih encefalitisa ostaje razmjerno velik (kronološki: 29,9%, 42,2% i 48,4%).

Studija provedena na 121 ispitaniku pedijatrijske dobi u Nizozemskoj daje slične rezultate nakon uvođenja multiplex PCR panela za dijagnostiku. U toj studiji (15) etiološki dokaz encefalitisa potvrđen je u 67 (55,5%) bolesnika, dok uzročnik bolesti u 54(44,6%) slučaja ostaje neprepoznat. Kineska studija (12) također potvrđuje približne rezultate, ali i navodi kako je uvođenje multiplex PCR panela korisno kao metoda nadzora.

**Tablica 2.** Usporedba etiološki dokazanih encefalitisa među različitim studijama

	Naši rezultati (2006.-2023.)	Shen (4) (2015.-2018.)	de Blauw (7) (2003.-2013.)
Nepoznata etiologija	98 (40,3%)	86 (50,2%)	54(44,6%)
Poznata etiologija	145 (59,7%)	85 (49,7%)	67 (55,4%)
Ukupan broj pacijenata	243	171	121



## 6 ZAKLJUČAK

Akutni encefalitis je bolest upalne prirode koja može imati infektivni ili neinfektivni uzrok. No u velikom postotku slučajeva ove bolesti, etiologija ostaje nerazjašnjena. Uvođenjem novih dijagnostičkih metoda, kao što su panel za autoimune encefalitise i multiplex PCR meningitis/encefalitis panela, pokušava se ubrzati dijagnostika i povećati vjerojatnost pronalaženja etiologije u svrhu bržeg otpočinjanja usmjerenog liječenja.

Analizom etiologije encefalitisa u bolesnika liječenih u Zavodu za infektivne bolesti djece u razdoblju između 2006. i 2023. godine, primijetili smo porast encefalitisa uzrokovanih imunološkom reakcijom, posebice ADEM-a.

Analizom tri razdoblja: razdoblje prije uporabe panela (2006.-2011.), razdoblje nakon uvođenja panela za autoimune encefalitise (2011.-svibanj 2020.) i razdoblje nakon uvođenja multiplex PCR meningitis/encefalitis panela (lipanj 2020. – 2023.) nismo dokazali statistički značajan porast broja dokazanih slučajeva u posljednja dva razdoblja u odnosu na prvo (početno) razdoblje. Stoga zaključujemo da uvođenjem dodatnih dijagnostičkih metoda nismo povećali vjerojatnost dokaza etiologije bolesti.

## 7 ZAHVALE

Prije svega voljela bih zahvaliti svome mentoru, prof. dr. sc. Goranu Tešoviću, na prilici i pomoći u izradi ovoga rada i povjerenju koje mi je kontinuirano ukazivao dopustivši mi da kroz stručnu praksu učim od njega i njegovog tima na Klinici. Jednako tako bih voljela zahvaliti dr. sc. Lorni Stemberger Marić na pristupačnosti, strpljenju i velikoj pomoći. Zahvaljujem i Kristianu Boduliću, mag. biol. mol. koji je za potrebe ovoga rada učinio statističku analizu.

Željela bih zahvaliti svojoj obitelji, koja me podržavala i bodrila, čak i kada to nije bio jednostavan zadatak.

Hvala mojim prijateljima, onima koji su otišli iz mog života i onima koji su još u njemu, jer su bili tu za mene i podržavali moj akademski put, koliko god neočekivan njegov ishod bio.

Hvala mojim profesorima na Akademiji dramske umjetnosti, što su imali strpljenja i razumijevanja za moj dvostruki život.

Liječnicu kakva želim biti nije oblikovalo samo znanje, već potpora, empatija i bliskost koja me pratila ovih šest godina.

## 8 LITERATURA

1. Infectious Diseases Society of America. Facts about ID [Internet]. [pristupljeno 16.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/public-health/facts-about-id/>
2. Baršić B, Begovac J. Infekcije živčanog sustava. U: Begovac J, Karšić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. Infektologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p. 209–15.
3. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. Školska knjiga; 2016. p. 470–552.
4. Gole S, Anand A. Autoimmune Encephalitis - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [pristupljeno 16.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578203/>
5. Miše B, Stemberger L, Roglić S, Knezović I, Tešović G. Encefalitis - klinička slika, dijagnostika, liječenje. *Pediatr Croat.* 2011;55:106–11.
6. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ. Encephalitis in children. *Arch Dis Child.* 2012;97:150–61.
7. Britton PN, Dale RC, Blyth CC, Clark JE, Crawford N, Marshall H, Elliott EJ, Macartney K, Booy R, Jones CA. Causes and Clinical Features of Childhood Encephalitis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;70:2517-26.
8. Neurology live. Differential Diagnosis of Meningitis and Encephalitis. [Internet]. 2017 [pristupljeno 16.6.2024.]. Dostupno na: <https://www.neurologylive.com/view/differential-diagnosis-meningitis-and-encephalitis>
9. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Lancet*, 2022 Feb 1;44. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101275
10. Miše B, Kalaba A. Encefalitički sindrom - dijagnostički i terapijski postupnik. *Paediatr Croat.* 2018; 62 : 182-7
11. Barišić N, Vrsaljko N, Zvonar V, Tešović G. Autoimune encefalopatije u djece: klasifikacija, dijagnostika i liječenje. *Paediatr Croat.* 2014;58:270–7.

12. Shen H, Zhu C, Liu X, Ma D, Song C, Zhou L, et al. The etiology of acute meningitis and encephalitis syndromes in a sentinel pediatric hospital, Shenzhen, China. *BMC Infect Dis.* 2019;19:560.
13. Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA. Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:147–58.
14. Rao S, Elkou B, Flett KB, Moss AFD, Bernard TJ, Stroud B, et al. Long-Term Outcomes and Risk Factors Associated With Acute Encephalitis in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6:20–7.
15. de Blauw D, Bruning AHL, Busch CBE, Kolodziej LM, Jansen NJG, van Woensel JBM, et al. Epidemiology and Etiology of Severe Childhood Encephalitis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:267–72.

## 9 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13.8.1999. u Zagrebu. 2014. godine završavam Osnovnu školu Josipa Račića na Srednjacima i iste godine upisujem XI. Gimnaziju u Zagrebu, gdje maturiram kao odlična učenica. Kroz srednju školu dio sam ekipe prve pomoći, treniram košarku te se bavim kazalištem. 2018. upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Od 2019. do 2021. demonstratorica sam Katedre za anatomiju, a od 2020. članica i potpredsjednica sekcije za pedijatriju te studentske sekcije Hipokart na svome matičnome fakultetu. Kroz rad u sekcijama intenzivno se bavim volontiranjem, posebno u projektu sekcije za pedijatriju Božićna akcija, tijekom pandemije u call centru za informiranje pacijenata s COVID-19 te sam redoviti volonter projekta „the Talk“. 2022. godine nagrađena sam rektorovom nagradom za vrijedan doprinos zajednici. 2023. godine upisujem Akademiju dramske umjetnosti, preddiplomski studij kazališne režije i radiofonije. Tečno govorim engleski jezik te se dobro služim njemačkim jezikom.