

Ewa Majda-Stanisławska, Jan Kuydowicz, Danuta Bartczak

EPIDEMIE ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH WYWOŁANE PRZEZ WIRUSA ECHO 30 U DZIECI W REGIONIE ŁÓDZKIM W 1995 I W 1996 ROKU

Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. *J. Kuydowicz*

W niniejszej pracy porównano częstość występowania oraz nasilenie objawów klinicznych oraz wyniki badań laboratoryjnych w dwu grupach dzieci chorujących na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZO) wywołane przez wirusa ECHO 30 w okresie letnim i wczesno-jesiennym 1995 i 1996 roku. Szczególną uwagę poświęcono objawom gorączkowym oraz nasileniu zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR).

WSTĘP

Wirus ECHO 30 należy do rodzaju *Enterovirus*, rodziny *Picornaviridae*. Na podstawie testów neutralizacji ze swoistymi przeciwciałami wyodrębniono wśród tej rodziny podgrupę ECHO wirusów złożoną z 31 typów oznaczonych cyframi arabskimi: 1-9, 11-27, 29-33. Są to małe wirusy o pojedynczej nici RNA, nie posiadające otoczki. Jedynym znanym rezerwuarem tych wirusów jest człowiek (5).

Wirus ECHO 30, nazywany początkowo wirusem Frater, został po raz pierwszy opisany w związku z wywołaną przez niego epidemią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (ZO) w Szkocji w 1959 roku (4). Wkrótce potem pojawiły się doniesienia o podobnych epidemiach w różnych krajach i to zarówno w Europie jak i w innych częściach świata: w Waszyngtonie (1968) (18), w Paryżu i okolicach (1969) (3, 9), a także w tym samym roku we Włoszech (16) i na Alasce (7). Kolejne epidemie miały miejsce dopiero w 1975 roku i obejmowały ponownie okolice Paryża (4, 12) a w 1976 roku wybrzeże Bałtyku (okolice Rostock) (10) i tereny Niemiec Zachodnich (1). W 1980 roku ponownie zanotowano większą liczbę zachorowań w Edynburgu (17). W 1992 roku ZO wywołane przez te wirusy wykryto w Meksyku (14). Epidemie te dotyczyły stosunkowo niewielkich grup ludności: wymienione źródła podają od 15 do 165 zachorowań, głównie wśród dzieci od 3-5 do 15-18 roku życia.

W Polsce już w roku 1995 w sezonie letnim i wczesno-jesiennym zarejestrowano gwałtowny wzrost liczby zachorowań na limfocytarne ZO. Największą ich liczbę zanotowano w województwach: poznańskim (518 przypadków), zielonogórskim (311), płockim (216), toruńskim (207), legnickim (144), warszawskim (103) (PZH,

Meldunek 9/B/95). W województwie miejskim łódzkim zanotowano w roku 1995 łącznie 64 przypadki zachorowań na wirusowe ZO, przy czym w Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej hospitalizowano 36 dzieci w wieku 3–15 lat, u których potwierdzono ZO wywołane przez wirusa ECHO 30 (11).

Począwszy od 16 maja 1996 roku z różnych regionów Polski zaczęły nadchodzić doniesienia o gwałtownym wzroście liczby zachorowań na wirusowe ZO wśród dzieci i młodzieży (19). Wstępne rozpoznania wirusologiczne i epidemiologiczne sugerowały, że czynnikiem etiologicznym tych zachorowań może być ponownie wirus ECHO 30. W województwie miejskim łódzkim epidemia przyjęła znacznie większe rozmiary niż w roku poprzednim – na oddziałach zakaźnych hospitalizowano łącznie 206 dzieci z rozpoznaniem wirusowego ZO, u 183 spośród nich potwierdzono badaniami serologicznymi i wirusologicznymi obecność wirusa ECHO 30. W trzech przypadkach rozpoznano mieszane infekcje wirusowe: zakażeniu wirusem ECHO 30 towarzyszyła infekcja spowodowana przez wirusa *Coxsackie B₃*, wirusa *herpes* oraz wirusa nagminnego zapalenia przyusznicy.

Celem niniejszej pracy jest porównanie objawów, przebiegu i wyników badań laboratoryjnych w grupach dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi w roku 1995 oraz w roku 1996 z rozpoznaniem limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa ECHO 30. Szczególnie wnikliwej analizie poddano nasilenie objawów gorączkowych oraz zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR).

MATERIAŁ I METODY

W Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi w 1995 roku od 20 sierpnia do 20 października hospitalizowano łącznie 36 dzieci a w 1996 roku od 11 lipca do 15 listopada 91 dzieci z rozpoznaniem wirusowego ZO.

W 1995 roku grupa chorych dzieci obejmowała 13 dziewcząt (36%) oraz 23 chłopców (64%). W 1996 roku wśród dzieci chorych na wirusowe ZO było 38 dziewcząt (42%) oraz 54 chłopców (58%). Wszystkie dzieci miały od 3 do 15 lat, przy czym średnia wieku w 1995 r. wynosiła 9,08 lat a w 1996 roku 8,00 lat. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między wiekiem dzieci pochodzących z obu grup ($p=0,071$) ani różnic co do składu płci ($p=0,2792$). Mimo, że w obu grupach dzieci było więcej chłopców niż dziewcząt, przy opisywanych liczebnościach grup różnice te nie były statystycznie znamienne.

Wśród dzieci chorujących w 1995 roku tylko 13 pochodziło z Łodzi, a pozostałych 18 z Główna (miasta oddalonego około 30 km od Łodzi). W 1996 roku 72 dzieci pochodziło z Łodzi, pozostałe z miejscowości podłódzkich.

W obu epidemiach zanotowano zakażenia rodzinne: w 1995 r. dotyczyły czterech gospodarstw domowych (łącznie 8 dzieci), w 1996 roku dotyczyły także czterech gospodarstw (łącznie 9 dzieci).

W pierwszym dniu hospitalizacji przeprowadzono szczegółowy wywiad dotyczący zaistniałej choroby u każdego z dzieci oraz badanie przedmiotowe. W ciągu pierwszych pięciu dni hospitalizacji każde z dzieci badane było przez neurologa dziecięcego oraz okulistę (badanie dna oka). W dniu przyjęcia wykonane było nakłucie łądź-

wiowe, a w uzyskanym płynie mózgowo-rdzeniowym określano liczbę komórek (w 1 μ l płynu), jak również stężenie białka, glukozy i chlorków. W osadzie PMR określano odsetek limfocytów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Każde z dzieci hospitalizowane było przez okres 12–14 dni. Po czterech tygodniach od początku choroby dzieci ponownie poddane były badaniu neurologicznemu celem wykluczenia następstw zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Badania serologiczne (miano swoistych przeciwciał w dwu próbkach surowicy pobranych w odstępie 12–14 dni) i wirusologiczne (hodowla wirusa z PMR, popłuczyn z gardła oraz kału) przeprowadzone były w pracowni wirusologicznej Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Łodzi (kierownik pracowni: mgr *Maria Samosiej*).

Łącznie poprzez badania wirusologiczne i serologiczne czynnik etiologiczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (wirus ECHO 30) został potwierdzony w 1995 u 32 z 36 dzieci a w 1996 roku u 88 z 91 dzieci.

Analizę statystyczną danych liczbowych przeprowadzono za pomocą programu komputerowego Statgraphics Plus for Windows.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

1. Kliniczne objawy choroby

W większości przypadków zachorowania charakteryzował nagły początek z wysoką gorączką, bólem głowy, nudnościami i wymiotami. Ból głowy był najczęstszym objawem choroby – w obu grupach występował u wszystkich dzieci; zwykle dotyczył okolicy czoła, rzadziej potylicy. W 1995 roku u dwojga dzieci (5%) pojawiły się także bóle pozagalkowe, u dwojga innych stwierdzono światłowstręt. W czasie epidemii w 1996 roku nie znaleziono tych objawów u żadnego z badanych dzieci.

Typowe objawy ZO występowały znacznie rzadziej w grupie dzieci w 1995 niż w 1996 roku: w tym pierwszym objaw sztywności karku był dodatni tylko u 25 dzieci (69%), wymioty u 29 dzieci (80%). Tymczasem w 1996 roku wymienione objawy występowały u wszystkich 91 (100%) dzieci.

Objawem klinicznym obserwowanym wyłącznie w czasie epidemii ZO w 1996 roku było powiększenie wątroby (1 do 3 cm poniżej łuku żeberowego), przy czym narząd był miękki, o gładkim brzegu, niebolesny przy palpacji. Objaw ten stwierdzono u 21 z 91 dzieci (23%). W każdym przypadku przy zaobserwowaniu tego objawu przeprowadzano badania wykluczające zakażenie znanymi wirusami pierwotnie hepatotropowymi (HAV, HBV, HCV). Aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej oraz gammaglutamylotranspetydazy (ALAT, AspAT oraz GGTP) w surowicy krwi były u wszystkich tych dzieci prawidłowe. Powiększenie wątroby we wszystkich przypadkach ustąpiło w czasie hospitalizacji.

Dane dotyczące czasu trwania i wysokości gorączki w grupach dzieci chorujących w 1995 i 1996 roku przedstawia tabela I.

W czasie epidemii w 1995 roku wystąpiło znacznie większe nasilenie objawów gorączkowych niż w 1996 roku. Różnice zarówno co do czasu trwania temperatury jak i co do jej nasilenia okazały się istotne statystycznie.

Tabela I. Porównanie nasilenia objawów gorączkowych w epidemiach w roku 1995 i 1996

Cecha		1995 (n=36)	1996 (n=91)	Poziom istotności różnicy*
Czas trwania gorączki (dni)	wartość najmniejsza	1	1	p=0,00004
	wartość największa	8	4	
	mediana	2	1	
Najwyższa temperatura w ostrej fazie (°C)	wartość najmniejsza	37,4	36,6	p=0,00076
	wartość największa	40,0	39,0	
	średnia ± odchyl. stand.	38,3±0,6	37,9±0,7	

* określany testem Manna-Whitneya dla median lub testem t Studenta dla średnich

W badaniu neurologicznym poza dodatkimi objawami oponowymi, u żadnego z dzieci ani w 1995 ani w 1996 roku nie stwierdzono innych odchyżeń od stanu prawidłowego. Również w badaniu przeprowadzonym przez neurologa po czterech tygodniach, nie pojawiły się w żadnym przypadku objawy wskazujące na powikłania po ZO.

Wszystkie dzieci leczone były objawowo, przy czym w 1995 roku tylko w 2 przypadkach (5,5%) a w 1996 roku aż w 54 przypadkach (59,4%) konieczne było dożylnie podawanie środków przeciw obrzękowi mózgu (20% Mannitol w dawce 10 ml/kg masy ciała dziecka dwa razy na dobę), różnica ta była istotna statystycznie (p=0,0014). Różnica ta była wynikiem znacznie większego nasilenia objawów klinicznych u dzieci chorujących w 1996 roku, co zostało zasygnalizowane powyżej.

2. Badania laboratoryjne

PMR był we wszystkich przypadkach wodojasny i przejrzysty. Szczegółowe dane dotyczące liczby komórek w 1 μ l PMR oraz wzorów odsetkowych krwinek jedno- i wielojądrzastych w osadzie płynu przedstawia tabela II.

Tabela II. Dane dotyczące liczby komórek w PMR oraz wzoru odsetkowego krwinek białych w osadzie PMR w epidemiach w 1995 i 1996 roku

Cecha		1995 (n=36)	1996 (n=91)	Poziom istotności różnicy*
Liczba komórek w 1 μ l PMR	wartość najmniejsza	12	38	p=0,00236
	wartość największa	2 560	4 480	
	mediana	262	470	
Odsetek limfocytów w osadzie PMR	wartość najmniejsza	41,0	4,0	p=0,000001
	wartość największa	100,0	100,0	
	mediana	98,5	54,0	
Odsetek granulocytów w osadzie PMR	wartość najmniejsza	0,0	0,0	p=0,000001
	wartość największa	59,0	96,0	
	mediana	1,5	46,0	

* określany testem Manna-Whitneya

Stwierdzono, że w czasie epidemii w 1996 roku nasilenie zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym było znacznie większe niż w 1995 roku. Dotyczyło to zarówno większej liczby komórek w 1 μ l płynu mózgowo-rdzeniowego jak i zwiększonego odsetka granulocytów, różnice te okazały się statystycznie znamienne.

U żadnego z hospitalizowanych dzieci nie było wskazań do wykonania kontrolnego badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

3. Zależności między objawami klinicznymi zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych a niektórymi wynikami badań laboratoryjnych

Stosunkowo mała liczba dzieci w roku 1995 nie pozwalała na wykonanie analizy statystycznej w obrębie tej grupy. Można ją było natomiast przeprowadzić w obrębie grupy dzieci chorujących w roku 1996.

Z analizy tej wynikają następujące zależności:

1. Wiek dziecka nie miał żadnego związku z pozostałymi rejestrowanymi objawami choroby.
2. Ujawnił się pewien związek między wartością najwyższej temperatury w ostrej fazie choroby a liczbą komórek w PMR; współczynnik korelacji liniowej Pearsona wyniósł tu $r = +0,36$ przy poziomie istotności $p = 0,0004$.
3. Czas trwania gorączki uzależniony był od
 - a. wartości najwyższej temperatury w ostrej fazie ($r = +0,35$; $p = 0,0006$)
 - b. liczby komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym ($r = +0,28$; $p = 0,0065$).

DYSKUSJA

Epidemie ZO wywołane przez wirusa ECHO 30 pojawiają się z reguły późnym latem lub wczesną jesienią (7, 9, 17, 18). Opisywano także epidemie, które pojawiały się w takiej właśnie porze roku w czasie kolejnych dwu a nawet trzech lat (1, 9). W Polsce epidemię zanotowaną w latach 1995/96 poprzedziło jedno tylko doniesienie dotyczące zachorowania 32 dzieci na przełomie 1984 i 1985 roku na terenie Poznania (15). Opisywano natomiast neuroinfekcje spowodowane przez inne echowirusy (6). Przypadki rodzinnego występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych opisane są przez wielu autorów (7, 12).

W badaniach *Kaplana* i wsp. (7) oraz *Torphy* i wsp. (18) obejmujących duże populacje ludności stwierdzono, że zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez wirusa ECHO 30 najczęściej występuje u dzieci i młodzieży od 5 do 15 roku życia, inni autorzy skupiają się wyłącznie na takiej właśnie grupie wiekowej (1, 3, 9, 11). We wszystkich doniesieniach liczba zachorowań wśród chłopców jest większa niż wśród dziewcząt i sięga od 55% do 70%, co jest zgodne z naszymi obserwacjami.

Opisane powyżej objawy kliniczne są typowe dla większości enterowirusowych ZO; praktycznie we wszystkich doniesieniach wymieniane są jako dominujące bóle głowy, nudności, wymioty, wysoka gorączka. Bóle głowy, które występują we wszystkich doniesieniach u 100% pacjentów są przez nich opisywane jako silniejsze niż w jakiegokolwiek innej chorobie (18). Typowe dla ZO spowodowanego przez wirusy

ECHO 30, choć występujące w niewielkim odsetku przypadków, wydają się również światłowstręt i drobnoplamista wysypka na skórze (1, 7, 17, 18).

W pojedynczych przypadkach obserwowano także niedowłady i porażenia po przebytych ZO, zazwyczaj o charakterze ustępującym (7, 18). W ciągu dwu kolejnych lat u żadnego z obserwowanych przez nas pacjentów nie pojawiły się tego typu powikłania.

Opisywane dotychczas na całym świecie epidemie ZO wywołane przez wirusa ECHO 30 charakteryzowały się bardzo zróżnicowanym nasileniem objawów klinicznych oraz zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zestawienie tego typu danych pochodzących z różnych epidemii a podsumowanych również w niniejszej pracy przedstawia tabela III.

Tabela III. Zestawienie danych epidemiologicznych, klinicznych i laboratoryjnych w epidemiach ZO wywołanych przez wirusa ECHO 30

Autor pracy nr	Kaplan (7)	Torphy (18)	Labrune (9)	Bartelt (1)	Todd (17)	Służewski (15)
Kraj/miasto	Alaska	Washington	Paryż	Niemcy	Edinburgh	Poznań
Rok	1969	1968	1968/69	1976	1980	1984/85
Liczba przypadków	169	64	27	108	45	32
Wiek chorych	0,25–65	0,5–40	2–15	do 18	0,5–40	2–14
Temp. >38.5°	92%	85%	96%	–	48%	87%
Max. liczba kom. – PMR	1639	1047	> 500 u 22% osób	363	655	750
Max. % segm. – PMR	> 50 u 33% osób	93	80	–	100	33

Zmiany w nasileniu różnych objawów klinicznych nie są zaskakujące, okazuje się bowiem, że izolaty wirusa ECHO 30 pochodzące z różnych epidemii i różnych rejonów świata są odmienne antygenowo, różnią się także zdolnością wzrostu na różnego typu podłożach tkankowych, zdolnością hemaglutynacji krwinek człowieka i są neutralizowane przez różne surowice (4, 20). Jest więc teoretycznie możliwe, że przebycie zakażenia wirusem ECHO 30 nie daje trwałej odporności oraz że różne izolaty tego wirusa wykazują odmienne właściwości chorobotwórcze. Nie stwierdzono jednakże jak dotychczas możliwości występowania tak znacznych różnic w przebiegu klinicznym ZO na tym samym terenie i w obrębie tej samej populacji w ciągu dwu kolejnych lat.

Na szczególną uwagę zasługują zmiany w PMR zaobserwowane w przebiegu obu epidemii ZO. Stwierdzenie wysokiej pleocytozy (rzędu kilku tysięcy) z wysokim odsetkiem granulocytów (80–90%) może być powodem błędnego rozpoznania i leczenia, zwłaszcza przy braku doświadczenia lekarza. Wirusowe ZO klasyfikowane są jako zapalenia limfocytarne, jednak w przypadku zakażeń enterowirusowych w osadzie PMR znaleźć można zarówno granulocyty jak i limfocyty (10, 20). W epidemiach ZO wywołanych przez wirusa ECHO 30 odsetek granulocytów w osadzie

wahał się od 0 nawet do 93% (5, 9, 18) – fakt ten znalazł potwierdzenie także w naszych obserwacjach.

Dodatnią korelację pomiędzy liczbą komórek w PMR a wysokością oraz czasem trwania gorączki w wirusowym ZO wyjaśniają badania dotyczące wytwarzania mediatorów reakcji zapalnej w PMR w przebiegu tej choroby; *Breder* i wsp. stwierdzili zwiększenie stężenia TNF (2), *Plata* – interleukiny 6 (IL-6) (13), a *Kondrusik* – interferonu gamma (8) – czynników o silnym działaniu pirogennym.

WNIOSKI

1. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez wirusa ECHO 30 jest chorobą o łagodnym przebiegu; nie daje powikłań ani następstw neurologicznych.

2. U dzieci chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez wirusa ECHO 30 w 1995 roku zarejestrowano statystycznie znamienne większe nasilenie objawów gorączkowych niż w 1996 roku.

3. W czasie epidemii w 1996 roku u 21% chorych dzieci stwierdzono powiększenie wątroby bez laboratoryjnych cech jej zapalenia – objawu tego nie obserwowano w 1995 roku.

4. Ogólna liczba krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci chorujących w roku 1996 była statystycznie znamienne wyższa niż u dzieci chorujących w 1995 roku.

5. Odsetek granulocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci chorujących w 1996 roku sięgał nawet 96% (mediana 46%) i był statystycznie znamienne wyższy niż u dzieci chorujących w 1995 roku.

6. Stwierdzono istnienie statystycznie znamienych dodatnich korelacji pomiędzy nasileniem objawów gorączkowych (zarówno wysokością gorączki jak i czasem jej trwania) a liczbą komórek w 1 μ l płynu mózgowo-rdzeniowego.

E. Majda-Stanisławska, J. Kuydowicz, D. Bartczak

EPIDEMICS OF ECHO VIRUS TYPE 30 MENINGITIS IN CHILDREN IN THE DISTRICT OF ŁÓDŹ IN THE YEARS 1995–1996

SUMMARY

Two epidemics of ECHO virus type 30 meningitis were compared with the special emphasis on the course of the disease and results of the laboratory investigations. The first epidemic occurred in 1995 and the second one in 1996. Between 20 August and 20 October 1995, thirty six children, and between 11 July and 15 October 1996, ninety one children were admitted to the Department of Infectious Diseases, Medical University of Łódź. All children were 3 to 15 years old, the median age was 9,08 years in the 1995 epidemic and 8 years in the 1996 epidemic.

The common symptoms were headache, fever, vomiting and nuchal rigidity. The course of both epidemic was mild, there were no complications and serious sequelae of the disease. Typical symptoms were found more frequently in patients in 1996 epidemic. Patients in 1996 had higher CSF pleocytosis and the percentage of granulocytes in the CSF than patients in 1995. From the other side, patients in the 1995 epidemic had higher fever of longer duration than patients in the 1996 epidemic.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bartelt W.*: Z. Gesamte Hyg., 1982, 28, 542–545. – 2. *Breder C.D.*: Soc. Neurosci. Abstr., 1990, 144, 1280. – 3. *Denis F.A.*: Nouv. Presse Med., 1974, 3, 2743. – 4. *Duncan I.B.R.*: Arch Virusforsch., 1968, 25, 93–104. – 5. Encyclopedia of Virology, Academic Press, Eds. Webster R.G., Grano A., Harcourt Brace and Co Publ., 1994, Vol. 1, 354–360. – 6. *Franczak T.*: Ped. Pol., 1979, 54, 2–6. – 7. *Kaplan M.H.*: Am. J. Epidemiol., 1970, 92, 257–265. – 8. *Kondrusik M.*: Kleszczowe zapalenie mózgu (red. prof. T. Hermanowska-Szapkowicz), Białystok 1996, 16. – 9. *Labrune B.*: Presse Med., 1971, 79, 45. – 10. *Lassmann H.*: Neurol., 1991, 147, 763.
11. *Majda-Stanisławska E.*: Ped. Pol., 1996, 71, 945. – 12. *Obert G.*: Nouv. Presse Med., 1975, 4, 1875. – 13. *Plata-Salaman C.R.*: Neurosci Behavioral Rev., 1991, 15, 185. – 14. *Rodriguez R.S.*: Bol. Med. Hosp. Infant Mex., 1992, 49, 412–415. – 15. *Służewski W.*: Neur. Dziec., 1992, 1, 27–33. – 16. *Stagni G.*: Boll. Ist. Sieroter. Milan., 1977, 56, 418–421. – 17. *Todd W.T.*: Scott. Med. J., 1983, 28, 160–163. – 18. *Torphy D.E.*: Am. J. Publ. Hlth, 1970, 60, 1447–1455. – 19. *Trippner M.*, Neuroinfekcje – Konferencja naukowa Białystok, 14.06.96 – Streszczenia str. 46. – 20. *Vrethem M.*: J. Immunol., 1992, 41, 189.

Adres: Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi,
ul. Kniaziewiczza 1/3