

Iwona Ligenza, Ewa Szynczewska, Danuta Chlebna-Sokół

## ZAPALENIE MÓZGU O KORZYSTNYM PRZEBIEGU U 3,5 LETNIEJ DZIEWCZYNKI

### ENCEPHALITIS – A SUCCESSFUL COURSE OF DISEASE AT 3,5 YEAR OLD GIRL

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości I Katedry Pediatrii UM w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Łodzi

#### STRESZCZENIE

W poniższej pracy przedstawiono przypadek zapalenia mózgu u 3,5 letniej dziewczynki. Przeanalizowano objawy oraz leczenie stosowane w przypadku takiego rozpoznania, zwracając szczególną uwagę na korzystny efekt infuzji dożylniej immunoglobulin.

**Słowa kluczowe:** wirusowe zapalenie mózgu, dzieci, leczenie, immunoglobuliny

#### ABSTRACT

We present a 3,5-year-old patient with diagnosed encephalitis, probably viral etiology. In comparison with the prevalence of systemic viral infections, viral central nervous system disease is uncommon. We describe a course of diseases – diagnosis and treatment. In the central nervous system were observed complications of encephalitis process, suggested abscesses. A strong positive response to the use of intravenous immunoglobulin was reported.

**Key words:** viral encephalitis, children, treatment, immunoglobulin

#### WSTĘP

Wirusowe zapalenie mózgu, w stosunku do innych chorób zapalnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), występuje stosunkowo rzadko - w Polsce w 2005 r. zarejestrowano 372 zachorowania, w tym 177 przypadków zapalenia mózgu przeniesionego przez kleszcze (1). Klasyfikacja ostrych wirusowych zapaleń mózgu (OWZM), wciąż jest tematem dyskusji na temat ich etiologii, patomechanizmu oraz interpretacji zmian morfologicznych obserwowanych w OUN (2). Czynnikiem etiologicznym zakażenia są szeroko rozpowszechnione w środowisku wirusy opryszczki i enterowirusy, a także rzadziej występujące, jak: arbowirusy, wirusy cytomegalii, ospy wietrznej, wścieklizny, grypy, paragrypy i in. (3). Większość zachorowań występuje u dzieci i młodych dorosłych (4). Wśród chorych nadal notuje się znaczną śmiertelność oraz duży odsetek powikłań i trwałych następstw neurologicznych, które są spowodowane przede wszystkim opóźnieniem w ustaleniu właściwego rozpoznania, a w konsekwencji wdrożenia odpowiedniego leczenia (5).

Poniżej omówiono przebieg zapalenia mózgu u 3,5 letniej dziewczynki.

#### OPIS PRZYPADKU

**Etap pierwszy (22.12.2007-28.01.2008):** Dziewczynka W.M. rozwijająca się prawidłowo, zachorowała w wieku 3,5 roku. Początek choroby był mało specyficzny; dominowały przede wszystkim zwiększone ciepłoty ciała, następnie dołączyły się bóle głowy, a w 14 dobie apatia i senność, wobec czego pacjentka została przyjęta do oddziału pediatrycznego jednego z łódzkich szpitali. Tam, stan dziecka był dość dobry, ale utrzymywała się gorączka.

W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższenie wskaźników ostrej fazy (leukocytoza 26,78 tys, OB po 1 godzinie - 29mm) oraz na zdjęciu rtg płuc zmiany zapalne śródmiąższowe; zastosowano antybiotykoterapię.

W trzecim dniu hospitalizacji stan dziecka uległ pogorszeniu – zauważono utrudniony kontakt z otoczeniem, cechy sztywności karku. Po wykonaniu punkcji lędźwiowej, w której w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) stwierdzono 203 komórki (głównie limfocyty) oraz nieznacznie zaburzone stężenia białka i glukozy, rozpoznano limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. W poszukiwaniu czynnika etiologicznego choroby wykonano szereg badań dodatkowych – wykluczono toxoplazmozę, chlamydiozę, boreliozę,

zapalenie wątroby typu B. Uzyskano dodatnie miano przeciwciał klasy IgM w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*.

W leczeniu oprócz cefalosporyn III generacji – (początkowo ceftazydim, a następnie ze względu na brak poprawy ceftriaxon), stosowano równocześnie acyclovir w dawce 10 mg/kg m.c., kortykosteroidy (deksametazon) oraz immunoglobuliny 0,4 g/kg m.c./dobę przez 3 dni. Po 2 tygodniach leczenia, dziewczynkę wypisano do domu w dobrym stanie z zaleceniem stosowania spiromycyny przez 7 dni oraz acycloviru przez 5 dni.

**Etap drugi (29.01.2008-04.02.2008):** Jednak po 24 godzinnym pobycie w domu, pacjentka ponownie zagorączkowała do 39°C; zastosowano jedynie ibuprofen. W 3 dobie gorączki (około miesiąca od pierwszych objawów choroby), w związku z nagłą utratą przytomności, rodzice zgłosili się z dzieckiem do Izby Przyjęć SP ZOZ USK nr 4 w Łodzi, gdzie ze względu na ciężki stan pacjentka została zakwalifikowana do przyjęcia na Oddział Intensywnej Terapii i Anestezjologii (OITiA). W badaniu stwierdzono wówczas u dziecka sztywność karku, oczopląs poziomy ze zwrotem gałek ocznych w prawo, spastyczność w obrębie prawej kończyny dolnej oraz krótkotrwałe drgawki. Ze względu na wysoką retencję CO<sub>2</sub> oraz brak prawidłowego napędu oddechowego chora wymagała zaintubowania i wentylacji mechanicznej. W ogólnym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, wykonanym po 2 godzinach od przyjęcia nie wykazano nieprawidłowości. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone wskaźniki ostrej fazy: leukocytoza 30.03 tys, białko C reaktywne – 2,62 mg/dl (norma: < 0,5), prokalcytonina – 24,5 ng/dl (norma: < 0,5). Na podstawie objawów klinicznych i wyników badań dodatkowych, rozpoznano zapalenie mózgu. Badania wirusologiczne płynu m-rdz. wykonane zostały w Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie; wykluczono obecność wirusów: cytomegalii, herpes, Epstein-Barr i enterowirusów. Jednak ze względu na fakt, iż objawy kliniczne sugerowały etiologię wirusową choroby, do leczenia ponownie włączono acyclovir, a także ze względu na dodatni wynik w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* - wspomagająco erytromycynę oraz leczenie dodatkowe (dexametazon, diazepam, ketamina, ranitydyna). Stopniowo stan pacjentki uległ poprawie; przestała gorączkować.

**Etap trzeci (05.02.2008-27.02.2008).** W 4 dobie od przyjęcia do OITiA dziewczynka została rozintubowana i przekazana do dalszego leczenia do Pododdziału Obserwacyjno-izolacyjnego Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości. Podczas pobytu w Klinice ponownie pojawiły się stany gorączkowe do 38°C. Wskaźniki ostrej fazy były prawidłowe. W EEG stwierdzono, pojawiające się na tle zwolnionej czynności podstawowej, okresowo polimorficzne fale

wolne o zaostrowym rysunku oraz ogniska fal ostrych w odprowadzeniach skroniowo-ciemieniowo-potylicznych. Ze względu na niecałkowicie jasny obraz kliniczny, po konsultacji lekarza neurologa, pacjentkę skierowano na rezonans magnetyczny głowy (RM), w którym opisane zostały zmiany o charakterze zapalnym, przytoczone poniżej: *RM głowa z kontrastem 2 fazowe: Badanie wykonano w obrazach T1 i T2 zależnych, w płaszczyznach osiowych, czołowych i strzałkowych, przed i po dożylnym podaniu środka kontrastowego oraz w sekwencji FLAIR. W zakresie wzgórza prawego obecna dość dobrze ograniczona, owalna zmiana o nieprawidłowym sygnale RM, o wymiarach ok. 14x12x15,5 mm ulegająca niewielkiemu wzmocnieniu pokontrastowemu. Kolejny obszar o tej samej charakterystyce sygnału, nieostro ograniczony, ale raczej również o charakterze owalnym, wielkości ok. 12,6x11x10 mm, położony jest w lewobocznej części nakrywki śródmózgowia i pokrywy śródmózgowia. Trzecia zmiana, w jądrze soczewkowatym lewym, o wymiarach 5,5x3,7x6,5 mm, ulega śladowemu wzmocnieniu pokontrastowemu. Obraz RM może odpowiadać zmianom o charakterze zapalnym, prawdopodobnie o podłożu bakteryjnym. Układ komorowy nieposzerzony, bez cech ucisku i przemieszczeń. Rezerwa płynowa podpajęczynówkowa zachowana. Cech zmian zapalnych opon mózgowych nie stwierdza się.*

W związku z tym zmieniono antybiotykoterapię (ciprofloksacyna, tazobactam), poszerzono diagnostykę o badanie w kierunku *Pneumocystis carinii*, gruźlicy oraz kryptokokozy – wyniki tych badań były prawidłowe. W 9 dobie od przyjęcia do Kliniki, ze względu na obserwowaną leukopenię rzędu 2000/uł oraz nadal utrzymujące się stany gorączkowe, podjęto decyzję o włączeniu cyklu leczenia immunoglobulinami w dawce 0,4 g/kg m.c./dobę przez 5 dni i wówczas uzyskano znaczną poprawę ogólnego stanu zdrowia dziecka oraz ustąpienie hipertermii. Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (podobnie jak poprzedni) był w zakresie normy. Pomimo szerokiej diagnostyki, nie udało się wyjaśnić etiologii tego zapalenia mózgu. W 22 dobie hospitalizacji, dziecko w dobrym stanie wypisano do domu.

**Badania kontrolne:** Po 2 miesiącach dziewczynkę przyjęto do Kliniki celem wykonania badań kontrolnych. Stan kliniczny dziecka był prawidłowy; badaniem neurologicznym nie stwierdzono żadnych objawów ubytkowych czy ogniskowych. Wykonane badania morfologiczne krwi, wskaźniki ostrej fazy, a także badania oceniające funkcję wątroby i nerek wypadły prawidłowo. W kontrolnym rezonansie magnetycznym głowy nie stwierdzono nieprawidłowości – zmiany ogniskowe wycofały się całkowicie, co zostało opisane następująco: *badanie RM głowy wykonano w obrazach T1 i T2 zależnych, w płaszczyznach osiowych,*

czołowych i strzałkowych, przed i po dożylnym podaniu środka kontrastowego oraz w sekwencji FLAIR. Struktury mózgowia bez zmian ogniskowych. Układ komorowy nieposzerzony, bez ucisku i przemieszczeń. Rezerwa płynowa podpajęczynówkowa zachowana. Po podaniu środka kontrastowego nie stwierdzono ognisk patologicznego wzmocnienia. W badaniu EEG w odprowadzeniach tylny-skroniowo-potylicznych ponownie zarejestrowano obustronnie z przewagą strony lewej występujące w sposób ciągły i napadowy fale wolne średnio i wysokonapięciowe oraz pojedyncze fale ostre, co wymaga dalszej kontroli.

## OMÓWIENIE:

Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego pozyskanego drogą punkcji lędźwiowej, jest podstawowym badaniem w przypadku podejrzenia neuroinfekcji. Ma ono na celu przede wszystkim potwierdzenie bądź wykluczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz ewentualne wyjaśnienie etiologii choroby. W przypadku izolowanego zapalenia mózgu PMR może być prawidłowy w granicach od 9% -31%) (6). Przypadki te wymagają szczególnie wnikliwej i dokładnej diagnostyki różnicowej na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych, w tym diagnostyki obrazowej. Rezonans magnetyczny w połączeniu z badaniem serologicznym i wirusologicznym PMR w kierunku identyfikacji czynnika zakaźnego, powinny być zespołem badań z wyboru w rozpoznawaniu wirusowego zapalenia mózgu (7). RM i niekiedy tomografia komputerowa (tu zmiany często nie są widoczne przez pierwsze 5 dni choroby) mogą wykazać zmiany martwiczo-zapalne w płatach skroniowych i skłonić do wdrożenia terapii przeciwwirusowej jeszcze przed uzyskaniem wyników czasochłonnych badań serologicznych pobranego PMR (7,8). Pozwala to uniknąć ciężkich uszkodzeń mózgu. Kolejne badania RM są przydatne w obserwacji dynamiki choroby i efektów leczenia, jak miało to miejsce w przypadku naszej pacjentki. W badaniu EEG początkowo mogą występować niecharakterystyczne zmiany ogniskowe; okresowo mogą pojawić się polimorficzne fale wolne o zaostrozonym rysunku zwykle w okolicy skroniowej lub we wszystkich odprowadzeniach (4).

Śmiertelność w wirusowym zapaleniu mózgu wynosi około 5%. Częstość wyzdrowienia bez powikłań neurologicznych ocenia się średnio na 60%. Trwałe następstwa choroby występują u około 35% pacjentów, w tym ciężkie u 4%-10% ogółu chorych (4,9,10,11). Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania, włączenia leczenia i intensywnej opieki medycznej prowadzonej zwykle na oddziale intensywnej terapii. Leczenie przeciwwirusowe powinno być prowadzone przez 10-21 dni. Przez pierwsze 48 godzin, czyli do momentu otrzymania

negatywnego wyniku badania bakteriologicznego, chory powinien również otrzymywać dożylnie antybiotyk (np. cefalosporynę III generacji).

W opisanym przypadku, leczenie przeciwbakteryjne prowadzone było dłużej, ze względu na niewyizolowanie czynnika etiologicznego, a także potwierdzone serologicznie zakażenie *Mycoplasma pneumoniae*. Spośród wirusowych zapaleń mózgu, innych niż przenoszone przez kleszcze, udaje się określić etiologię jedynie w około 20% przypadków (9).

W leczeniu objawowym stosuje się środki redukujące nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, a więc leki diuretyczne oraz w celu wzmocnienia działania przeciwo-brzękowego – glikokortykosteroidy. Są one generalnie przeciwwskazane, ze względu na teoretyczne hamowanie syntezy interferonu, ale niektórzy autorzy zalecają je w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (12). O ile w leczeniu przeciwbakteryjnym dokonał się ogromny postęp, to w wielu sytuacjach klinicznych leczenie przeciwwirusowe nie przynosi oczekiwanego efektu. Jak wynika z opracowań innych autorów, wirusowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych o ciężkim przebiegu, często towarzyszy hipogammaglobulinemia, która nasila się w miarę postępu choroby (13,14). Dlatego też u chorych niepoddających się leczeniu, podanie dożylnie immunoglobulin (15) w dawce 0,4 g/kg m.c. okazuje się skuteczne, jak to miało miejsce, u zaprezentowanej w niniejszym doniesieniu, pacjentki. Zastosowano drugi kurs leczenia, 5- dniowy, uzyskując całkowite ustąpienie odchyłań w badaniu neurologicznym, jak też w kontrolnym badaniu rezonansowym mózgu. Należy jednak pamiętać, że pomimo normalizacji wyników tych badań, nie jest wykluczone wystąpienie w przyszłości niewielkich odchyłań funkcjonalnych u tej dziewczynki, takich jak np. niespecyficzne trudności szkolne, nadpobudliwość czy zaburzenia koncentracji. Dziecko pozostaje nadal pod ścisłą, regularną opieką przyklinicznych poradni specjalistycznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Stefanoff P, Rosińska M. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w 2005 roku. *Przegl Epidemiol* 2007; 61:225-234.
2. Służewski W. Ostre wirusowe zapalenia mózgu. *Przew Lek* 2002;5:109-116.
3. Fiszer U. Zapalenia opon mózgowych i mózgu. *Przew Lek* 2004;9:36-42.
4. Lewis H, Gibbon M. Management of viral meningitis and encephalitis. *Curr Paediatr* 2000;10:110-115.
5. Chaudhvir, A, Kennedy, PEG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgraduate Medical Journal* 2002;78(924): 575-83.
6. Hlebowicz M, Smiatacz T, Kowalik MM, i in. Zależność pomiędzy występowaniem zmian zapalnych w płynie

- mózkowo rdzeniowym a rokowaniem w ostrym wirusowym zapaleniu mózgu. *Przeegl Epidemiol* 2007;61:35-42.
7. Piekarska A, Zboińska J, Piekarski J. CT and MRI findings in patients with neuroinfections. *Pol J Radiol* 2005;70:13-19.
  8. Awaya T, Kato T, Shibata M, i in. Deterioration on Magnetic Resonance Imaging Despite Good Clinical Recovery After Viral Encephalitis. *Ped Neurol* 2008;38:218-220.
  9. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz S, i in. Opryszczkowe zapalenie mózgu –herpes simplex encephalitis. *Pol Przegl Neurol* 2006;2:22-26.
  10. Kępa L. Wirusowe zapalenie mózgu-observacje własne. *Pol Tyg Lek* 1994;20:480-483.
  11. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrom. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:599-622.
  12. Geller T, Condie D. A case of protracted coxackie wirus meningoencephalitis in a marginally immunodeficient child treated successfully with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 1995;129:131-133.
  13. Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, i in. Treatment of West Nile Virus Encephalitis with Intravenous Immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001;7:759.
  14. Dwyer JM, Erlendsson K. Intraventricular gammaglobulin for the management of enterovirus encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:30-33.
  15. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, i in. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:525-553.

Otrzymano: 4.05.2009 r.

Zakwalifikowano do druku 17.06.2009 r.

**Adres do korespondencji:**

Iwona Ligenza

Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 4

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

Tel. 042 617 77 18

e-mail: propedeutyka@usk4.umed.lodz.pl