

POSEBNOSTI U LIJEČENJU ENCEFALITISA U DJECE I ADOLESCENATA - ZADACI MEDICINSKE SESTRE

ANA ČUČIĆ*

Etiologija

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

Infektivni (primarni) i postinfektivni encefalitis

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

HSV

HSV je najčešći uzročnik sporadičnih slučajeva encefalitisa i uzrokom je 10-20% svih virusnih encefalitisa. Herpesni encefalitis rutinski se dokazuje metodama

molekularne biologije (lančana reakcija polimerazom, eng. polymerase chain reaction, PCR) i jedna je od prvih virusnih bolesti za koje je ustanovljeno učinkovito antivirusno liječenje. Bolest se pojavljuje tokom cijele godine. Trećina bolesnika mlađa je od 20 godina. Letalitet neliječene bolesti prelazi 70%, a preživjeli imaju teške neurološke posljedice. Lijek izbora je aciklovir.

ARBOVIRUSI

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

Krpeljni meningoencefalitis (KME) - je zoonoza od koje godišnje oboli preko 10.000 ljudi u Europi i Aziji, najčešće nakon ujeda zaraženog krpelja. U nas ga najviše ima u sjeverozapadnim krajevima (okolica Koprivnice, Zagreba, Varaždina, Našica...). Virus KME jest RNK virus pripadnik porodice flavivirusa. Bolest se javlja endemično s povremenim manjim epidemijama i ima sezonski karakter te se javlja se od proljeća do jeseni. Bolest se obično javlja u osoba generativne dobi, rijetko u djece, što govori podatak da je zabilježeno svega par slučajeva u zadnjih pet godina (Lepur 2006.). Dijagnoza se postavlja temeljem enzimskog imunotesta (ELISA), određivanjem IgM i IgG protutijela u krvi ili likvoru. Moguće je i PCR

*Klinika za infektivne bolesti "Fran Mihaljević"
JIL djece

Adresa za dopisivanje:
Ana Čučić
Klinika za infektivne bolesti "Fran Mihaljević"
JIL djece
10000 Zagreb, Rocffellerova 1
E-mail: anacucic76@gmail.com

metodom detektirati virusnu RНК, ali samo dok traje prva faza bolesti-viremija, u kojoj se najčešće javljaju opći infektivni simptomi. Druga faza bolesti praćena je povraćanjem, fotofobijom, ukočenošću vrata, paralizama i konvulzijama. KME se liječi simptomatski, a najbolja prevencija je cijepljenje (Miletić-Medved et al. 2011.).

ADEM

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

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

Adem je najčešće monofazna bolest koja počinje obično 2 dana do 4 tjedna nakon virusne infekcije ili cijepljenja. Početni simptomi su vrućica, malaksalost, glavobolja, mučnina, povraćanje, pozitivni meningalni znakovi i poremećaji svijesti. Unutar nekoliko sati ili dana pojavljuju se neurološki simptomi, poput poremećaja pokreta (60-95%), akutne hemiplegije (76%), ataksije (18-65%), paralize kranijalnih živaca (22-45%), gubitka vida (7-23%), konvulzija (13-35%), parapareza i paraple-

gija (24%) i poremećaja govora (5-21%), s razvojem poremećaja stanja svijesti od letargije do kome, kao i zatajenja disanja (11-16%).

Ako se u kliničkoj slici pojave jedan ili više relapsa ADEM-A, uključujući encefalopatiju i multifokalne deficite te nastanak novih lezija vidljivih na MR-u govorimo o multifazičnom ADEM-u. Kod kliničke slike i simptoma koji ukazuju na mogući ADEM, dijagnoza ADEM-a potvrđuje se pretragama likvora te magnetskom rezonancom (MR), koja je ujedno i najvažnija dijagnostička pretraga kod ove bolesti (Meštrović, 2011.)

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

Autoimuni i paraneoplastični encefalitis

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

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

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

Anti-NMDAR

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

- Istaknute psihijatrijske manifestacije (anksioznost, agitiranost, bizarno ponašanje, deluzije, poremećaj u razmišljanju), izolirane psihijatrijske epizode mogu se rijetko pojaviti pri prvom napadu ili relapsu bolesti
- Nesanica
- Konvulzivni napadaji (epileptički)
- Smanjena razina svijesti, stupor s katoničkim obilježjima
- Učestala diskinezija: orofacijalna, ko-raotetnoidni pokreti, distonija, rigidnost, opistotonusni položaj
- Autonomna nestabilnost: hipertermija, fluktuacije krvnog tlaka, tahikardija, bradikardija, pauze u srčanom radu i

ponekad hipoventilacija koja zahtijeva mehaničku ventilaciju

- Disfunkcija govora. Smanjen govorni izričaj, mutiranje. Eholalija je često primijećena u ranim fazama ili u fazi oporavka od bolesti (Dalmau & Rosenfeld 2016.).

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

Diferencijalna dijagnoza ovih kliničkih slučajeva uključuje primarno psihijatrijske poremećaje (akutna psihoza ili shizofrenija), malignu katatoniju, neuroleptički maligni sindrom, virusni encefalitis, letargični encefalitis i druge. Studija provedena na 20-ero djece za koju se smatralo da imaju "idiopatski encefalitis sa diskinezijom" pokazala je da 50% oboljelih ima pozitivna NMDAR antitijela u serumu ili likvoru. Na NMDAR encefalitis treba posumnjati ako bolesnik razvije gore navedene simptome praćene s:

- limfocitnom pleocitozom ili oligoklonalnim zonama u likvoru
- visoko voltažnom sporom aktivnošću u EEG-u
- normalnim nalazom MR mozga ili prolaznim promjenama u FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) tehnici ili nakon aplikacije. PET upućuje na

hipermetabolizam u frontalnim i temporalnim regijama te hipometabolizam okcipitalno.

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

Liječenje encefalitisa

Liječenje encefalitisa ovisi o njegovoj etiologiji, tj. o uzročniku koji je izazvao bolest. Encefalitis uzrokovan virusima kao što je HSV (herpes simplex virus) liječe se aciklovirom, dok je kod većine ostalih virusnih encefalitisa liječenje simptomatsko. Liječenje ADEM-a provodi se najčešće steroidima, ponekad (u teških oblika) kombinacijom steroida i plazmafereze. U bolesnika mlađih od 1 godine ne daju se steroidi nego IVIG (Miše et al. 2011.).

U periodu od 2011. do 2015. godine uočava se pojava autoimunih encefalitisa. U klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" dokazano je 6 autoimunih encefalitisa i to 5 anti-NMDAR-a i 1 anti-Ma2 encefalitis. Prva bolesnica kod koje je dokazan anti-NMDAR encefalitis hospitalizirana je 2012. godine. Kako je inicijalno liječenje (plazmafereza, kortikosteroidi, IVIG) ostalo bez odgovora započeto je liječenje imunosupresivima (ciklofosfamid) s postupnim značajnim poboljšanjem. Kod svih pacijenata sa potvrđenom dijagnozom autoimunog encefalitisa, dokazanih potvrdom anti-NMDAR protutijela provodila se također terapija plazmaferezom, kortikosteroidima i ciklofosfamidom u šest ciklusa (svakih mjesec dana). Kod jedne paci-

jentice osim ciklofosfamida kojeg je dobila u devet doza, liječenje je provedeno i rituksimabom. Oporavak je bio dugotrajan, ali u konačnici zadovoljavajući.

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

Zadaci medicinske sestre

Antivirusni lijekovi kao i antibiotici primjenjuju se intravenozno pa su zadaci medicinske sestre:

- priprema bolesnika (objasniti mu postupak, smiriti ga i odgovoriti na moguća pitanja u svezi davanja lijeka);
- uspostaviti adekvatni venski put;
- razrijediti i pripremiti ordiniranu količinu lijeka te ga aplicirati;
- kontrolirati aplikaciju lijeka te venski put (paravenozno istjecanje lijeka, tromboflebitis);
- kontrolirati bolesnika i pojavu znakova alergijske reakcije.

U liječenju autoimunih (NMDAR) encefalitisa koristi se imunoterapijom (kortikosteroidi, IVIG, plazmafereza, ciklofosfamid, katkad i rituksimab) te su zadaci medicinske sestre osim gore navedenih općih zadataka i stalni monitoring vitalnih funkcija (pogotovo kod davanja IVIG-a).

Liječenje ciklofosfamidom provodi se u šest ciklusa, a po potrebi i više. Zadaci

medicinske sestre su poštovati protokol za davanje ciklofosfamida ordiniran od strane liječnika. Ciklofosfamid spada u grupu citostatika te ga je potrebno pripremiti u bolničkom digestoru. Kod pripreme i primjene lijeka trebaju se primijeniti sva opća pravila za rukovanje citostaticima.

Plazmafereza je postupak kojim se liječe autoimuni encefalitis te medicinsko osoblje koje ju provodi mora biti educirano i imati certifikat za provođenje hemodijalize i plazmafereze. Provođenje putem dijaliznog katetera koji postavlja liječnik, a zadaća medicinske sestre je provođenje samog postupka, njega dijaliznog katetera i praćenje vitalnih funkcija te mogućih komplikacija.

ZAKLJUČAK

Etiologija akutnih encefalitisa je vrlo raznolika, a prema etiologiji određuje se i vrsta liječenja. Mogu ih uzrokovati virusi ili bakterije, mogu biti postinfekcijski i postvakcinalni te uzrokovani autoimunom reakcijom. Kod svakog bolesnika s poremećajem moždane funkcije u vidu poremećaja svijesti, konvulzivnih ili epileptičkih ataka i prisutnosti febriliteta treba posumnjati na akutni encefalitis i započeti diferencijalnu dijagnostiku u tom smjeru, a potom i liječenje.

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

Dokazali smo pojavu autoimunih encefalitisa kojih u ukupnom broju svih encefalitisa ima 7,2%. Tome je doprinijela mogućnost dokazivanja antitijela na sinap-

tičke antigene iz cerebrospinalnog likvora i krvi. S obzirom da se u prethodno analiziranom razdoblju autoimuni encefalitis ne spominju, usporedba o tome da li su u porastu na našim prostorima nije moguća. Bitno je reći da se ne opisuju niti takve kliničke slike koje bi govorele tome u prilog. Kod bolesnika kojima je dijagnosticiran autoimuni encefalitis liječenje je bilo dugotrajno, ali na kraju sa dobrim ishodom. Za sada smo utvrdili postojanje autoimunih encefalitisa kao novi entitet u etiologiji akutnih encefalitisa liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević".

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

LITERATURA

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

- clinical features, and diagnosis. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=encephalomyelitis+children&selectedTitle=1%7E102. Accessed 2 September 2016.
7. Meštrović M (2013) Akutni diseminirani encefalomijelitis i multipla skleroza kriteriji za dijagnozu i terapiju. *Paediatr Croat* 57 (Suppl 1): 29-35.
 8. Miletić-Medved M, Đaković Rode O, Cvetko Krajinović L, Markotić A (2011) Krpeljni meningoencefalitis u hrvatskoj srednjoj Posavini: seroepidemiološko ispitivanje u šumskih radnika. *Infektol Glasn* 31: 87-94.
 9. Miše B, Stemberger L, Roglić S, Knezović I, Tešović G (2011) Encefalitis - klinička slika, dijagnostika, liječenje. *Paediatr Croat* 55 (Suppl 1): 106-11.