

ENCEFALITIS - KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE

BRANKO MIŠE, LORNA STEMBERGER, SRĐAN ROGLIĆ, IVICA KNEZOVIĆ, GORAN TEŠOVIĆ*

Akutni encefalitis je hitno stanje koje zahtjeva hitno i ispravno liječenje čime se značajno smanjuje mortalitet i neurološke sekvele. Najčešće se javlja u djece i mladih odraslih i obično se radi o rjeđoj manifestaciji uobičajenih virusnih infekcija. Na encefalitis treba posumnjati u svakog bolesnika s poremećajem moždane funkcije, naročito ako to prati febrilitet i konvulzije. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti bolesti koje mogu imitirati kliničku sliku encefalitisa, a po dijagnozi encefalitisa treba razlikovati virusnu od postinfekcijske etiologije bolesti. Dijagnoza se potvrđuje dokazom uzročnika bolesti i/ili neuroradiološkom potvrdom upalnog procesa u mozgu. Inicijalno se liječenje započinje aciklovikom i ceftriaksonom, i ponekad ampicilinom. Po dijagnozi postinfekcijskog encefalitisa liječenje se provodi kortikosteroidima i/ili plazmaferezom. Tijekom proteklih 11 godina u našoj klinici je liječeno 173 djece s encefalitisom i u ovom radu bit će iznesena naša iskustva.

Deskriptori: ENCEFALITIS, ADEM, POSTUPNIK

Definicija

Encefalitis (lat. *encephalon* + *itis*) doslovno znači upala mozga. Upalni proces zahvaća sam moždani parenhim i posljedično dovodi do poremećaja moždane funkcije, što je temeljna klinička značajka bolesti. U većini slučajeva upalni proces osim moždanog tkiva istodobno zahvaća i moždane ovojnice, i tada govorimo o meningoencefalitisu, ili o meningoencefalomijelitisu kada je upalom zahvaćena i kralježnička moždina. Upalni proces u većini slučajeva zahvaća neokorteks, no ponekad je izoliran na pons, produljenu moždinu i mali mozak pa tada govorimo o rombencefalitisu. U limbičkom encefalitisu upalni je proces izoliran na hipokampus, talamus, hipotalamus i amigdale, no obično se radi o paraneoplastičkom ili autoimunom procesu. S druge strane, cerebritis je lokalizirana bakterijska infekcija mozga koja se ne ubraja u encefalitis, jer se zapravo radi o ranom razvojnom stadiju možda-

nog apscesa. Postoje i slučajevi izoliranog poremećaja funkcije malog mozga što nazivamo cerebelitisom, odnosno cerebelarnom ataksijom (1). U većini slučajeva encefalitis je akutna bolest, no postoje i subakutno-kronični oblici, kao i kronične degenerativne bolesti mozga poznate pod nazivom "spore infekcije" (engl. "*slow infections*") središnjeg živčanog sustava (SZS-a). Ovi subakutno-kronični encefalitis i "spore infekcije" SZS-a su rijetke bolesti uzrokovane virusima i prionima i nisu tema ovoga rada.

Etiologija

Prema svom uzroku akutni encefalitis se dijele na infektivne (primarne) i postinfektivne, u koje se ubrajaju i postvakcinalni. Među infektivnim encefalitisima najčešći uzročnici su virusi i poznato je više od 100 različitih virusa koji mogu uzrokovati akutni encefalitis. U većini slučajeva (iznad 60%) uzročnik ipak ostane nedokazan, a najčešće dokazani virusni uzročnici su: herpes simplex virus (HSV) tip 1 i 2, nonpolio enterovirusi (NPEV), te arbovirusi (virusi koji se prenose člankonošci) (2). HSV je najčešći uzročnik sporadičnih slučajeva encefalitisa, i uzrokom je 10-20% svih

virusnih encefalitisa. U novorođenčadi je to najčešće HSV tip 2, a u djece i odraslih obično HSV tip 1.

NPEV (*Echo*, *Parecho*, *Coxsackie A i B*, *Enterovirusi* označeni brojem) su najčešći uzročnici virusnog (aseptičkog) meningitisa. Često se dokazuju i kao uzročnici encefalitisa i više od 30 tipova NPEV je povezano s encefalitisom. U većini slučajeva radilo se o *Echovirusu* tip 9, a *Enterovirus* 71 je prepoznat kao uzročnik epidemija s većim brojem slučajeva rombencefalitisa. Arbovirusni encefalitis su endemske bolesti vezane za određena područja i u svijetu postoji desetak arbovirusnih encefalitisa. Među poznatijima su: japanski (Azija), zapadni i istočni konjski (Sjeverna i Južna Amerika) i Venecuelanski konjski encefalitis (Sjeverna i Južna Amerika), te encefalitis zapadnog Nila (Afrika, Azija, Sjeverna Amerika). U srednjoj i istočnoj Europi i Aziji endemski se javlja krpeljni meningoencefalitis (KME), koji je raširen i u Hrvatskoj. Uzročnik bolesti je virus KME, a postoje 2 podtipa virusa: srednjoeuropski i dalekoistočni (1).

Relativno čest uzročnik poremećaja moždane funkcije je i virus influence. Ponekad se radi o tranzitornoj encefal-

opatiji, a ponekad o encefalitisu. Niz drugih virusa može biti uzrokom encefalitisa. Među značajnijima su: *virus varicella-zoster (VZV)*, *CMV*, *EBV*, *HIV-1*, *humani herpes virus tip 6 (HHV-6)* i *virus bjesnoće*. Prije uvedenog cijepljenja čest uzročnik aseptičkog meningitisa i encefalitisa bio je *virus parotitisa*.

Osim virusa uzročnikom encefalitisa mogu biti bakterije, paraziti i gljive. U našoj sredini za izdvojiti su: *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi* (neuroboreliozna), *Bartonella hensellae* (bolest mačjeg ogreba), *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. (neurobruceloza), *Toxoplasma gondii*, *Taenia solium* (neurocisticercioza), *Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*. U putnika treba uzeti u obzir i *Plasmodium falciparum* (cerebralna malarija). Kao danas rijetkog uzročnika možda treba spomenuti još i *Treponema pallidum* (neuroloues), prvenstveno u odraslih osoba (3).

Epidemiologija

Encefalitis se uglavnom javljaju sporadično. Veći broj oboljelih se opaža tijekom enterovirusnih epidemija, a epidemijski potencijal imaju i arbovirusni encefalitis. Osim enterovirusnih i arbovirusnih koji su češći tijekom toplijih mjeseci, te influenza encefalitisa koji se javlja tijekom epidemije influence (tijekom zimskih mjeseci), ostali encefalitis se javljaju tijekom cijele godine (3).

U promišljanju o mogućoj etiologiji bolesti najznačajnija je dob bolesnika. Tako uobičajeni uzročnici encefalitisa u neonatalnoj dobi jesu: HSV (najčešće tip 2), *NPEV*, *CMV*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, a ponekad su to uzročnici neonatalne sepse (beta hemolitički streptokok grupe B, *Escherichia coli* i dr.). U dojenčadi i starije djece, kao i mladih odraslih uobičajeni uzročnici su: NPEV, HSV tip 1, Influenza virus, virus KME, a potom VZV, EBV, CMV, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella hensellae*, *Listeria monocytogenes*, te možda i *Mycoplasma pneumoniae*. Za tu dob (djeca i mlađi odrasli) tipična je i pojava postinfekcijskog encefalitisa. Iznimno je rijedak u djece mlađe od godine dana. U

starijih osoba donekle prednjače virusni uzročnici (NPEV, HSV tip 1, Influenza virus, virus KME), *Listeria monocytogenes* i *Mycobacterium tuberculosis*, no uzročnikom mogu biti i sve gore navedene bakterije, gljive i paraziti. Ovo naročito vrijedi za imunokompromitirane bolesnike u kojih neovisno o dobi nešto češći uzročnici su: *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *CMV*, *Cryptococcus neoformans* (2).

Niz epidemioloških podataka može uputiti na moguću etiologiju. Tako kontakt s krpeljom upućuje na moguću neuroboreliozu, odnosno KME ako je taj kontakt bio u području između Drave i Save. Kontakt s mačkom ukazuje na moguću bolest mačjeg ogreba i toksoplazmozu, na koju treba misliti i kod kontakata sa svježim mesom. Konzumiranje nepasteriziranog mlijeka i mliječnih proizvoda temeljito postavlja sumnju na listeriozu. Nadalje, ugriz domaće (mačka, pas) ili divlje životinje (lisica, vuk) pobuđuju sumnju na bjesnoću, dok rizično ponašanje, ili takvo ponašanje roditelja na HIV. Veoma važan je podatak recentne infekcije, najčešće blage respiratorne, rjeđe crijevne, koji upućuje na vjerojatni postinfekcijski encefalitis (3).

Patogeneza

Uzročnik infektivnog encefalitisa u mozak dospjeva u većini slučajeva hematogenom diseminacijom i tamo uzrokuje perivaskularna i parenhimatозна upalna žarišta s gubitkom neurona i demijelinizacijom. Tijekom virusnog encefalitisa upala tipično zahvaća korteks velikog mozga, granično područje korteksa i bijele tvari, bazalne ganglije i produženu moždinu. U nekih virusa nastupa citopatski učinak sa stvaranjem karakterističnih inkluzijskih tjelešaca, a težu upalu ponekad prati vaskulitis s posljedičnom hemoragijom i nekrozom (2). Patogeneza postinfektivnog meningoencefalitisa ili akutnog demijelinizirajućeg encefalomijelitisa (ADEM) počiva na konceptu molekularne mimikrije koji pretpostavlja strukturalnu sličnost antigena nekog infektivnog agensa i mijelinskih proteina. Kao posljedica razvijenog upalnog odgovora antigen-specifični limfociti i/ili antigen-prezentirajuće stanice

mikroglije pogrešno bivaju usmjereni prema proteinu mijelina i uzrokuju perivaskularnu upalu i demijelinizaciju (2).

Klinička slika

Kliničkom slikom dominira poremećaj moždane funkcije što je temeljna klinička značajka nužna za postavljanje dijagnoze encefalitisa. Obično bolesnik ima poremećenu svijest, što može biti u različitim stupnju, od pospanosti pa sve do kome. Osim toga bolesnici mogu biti konfuzni, delirantni, dezorijentirani, imati vidne i slušne halucinacije. Česte su i hemipareze, mioklonizmi, hiperrefleksija, patološki refleksi, afazija, ataksija, a veoma česte su i konvulzije, naročito u težim oblicima bolesti (1, 4).

Većina bolesnika je pri prijemu febrilna, no nepostojanje febriliteta ne isključuje dijagnozu encefalitisa. Ovo naročito vrijedi za ADEM, što je uobičajeno u blažim oblicima bolesti. U novorođenčadi je, kao i u drugim bolestima u toj dobi, klinička slika nespecifična, a dominiraju znaci izmjenjivanja pospanosti i iritabilnosti, slabijeg uzimanja hrane, ponekad s pojavom konvulzija i febriliteta (4).

Od kliničkih znakova koji mogu pomoći u postavljanju dijagnoze treba zamijetiti evt. bifazični tijek bolesti koji se viđa u encefalitisu uzrokovanih *NPEV* i *KME virusom*. Kliničkom slikom KME dominira ascedentna mlohava kljenut s arefleksijom, a u djece je tijekom bolesti obično blaži. Nadalje, HSV encefalitis često tipično započinje naglo s epileptičkim napadajem ili konvulzivnim statusom, smetnjama govora, poremećajem ponašanja i halucinacijama. Zaseban entitet je rombencefalitis koji se očituje mioklonusom, tremorom, ataksijom i parezama kranijalnih živaca, a uzrokuju ga HSV tip 1, *Listeria monocytogenes* i *Enterovirus* 71. Od pridruženih drugih znakova bolesti koji mogu pomoći u dijagnozi treba spomenuti: osip (VZV, NPEV, EBV), parotitis (*virus parotitisa*), respiratornu infekciju (*Influenza virus* i dr.). Međutim, ukupno uzevši klinička slika većine encefalitisa je nespecifična i klinički nije moguće prepoznati uzročnika bolesti (1, 4).

*Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Branko Miše
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
E-mail: bmise@bfm.hr

Diferencijalna dijagnoza

U inicijalnoj obradi treba prepoznati bolesti koje kliničkom slikom oponašaju encefalitis, i usmjeriti se prema njihovom ispravnom liječenju. Osim bakterijskih infekcija SZS-a (bakterijski meningitis, moždani apsces, subduralni i epiduralni empijem), tu spadaju intrakranijska krvarenja, tumori mozga, intrakranijske tromboze, vaskulitisi, cerebrovaskularni infarkt (endokarditis), te neke metaboličke bolesti s encefalopatijom. Dijagnozu većine navedenih bolesti dati će hitna neuroradiološka obrada, a na preostale bolesti uputiti će nalaz CSL-a. Obzirom na bolji prikaz strukture mozga indicirano je načiniti hitni MR mozga i vratne kralježnice, a u slučajevima kada to nije moguće treba načiniti CT mozga s kontrastom (4, 7, 8).

Slijedeći korak u obradi je prepoznati nevirusnog uzročnika encefalitisa i započeti njegovo liječenje. Diferencijalno dijagnostički treba promišljati o bakterijskom meningoencefalitisu (npr. meningokokcemija), listeriozi, neuroboreliozi, bolesti mačjeg ogreba, tuberkuloznom meningoencefalitisu, te gljivičnom i parazitarom meningoencefalitisu. Na navedene bolesti uputit će klinička slika i epidemiološki podaci, a definitivnu sumnju dati će citološki i biokemijski nalaz CSL-a koji neće biti u skladu s virusnom etiologijom (4, 7, 8).

Potom po postavljenoj dijagnozi virusnog encefalitisa nužno je pokušati utvrditi dijagnozu HSV ili NPEV encefalitisa. U slučaju negativnih rezultata, kao i pri inicijalnoj sumnji na drugog virusnog uzročnika, obradu treba proširiti na dokazivanje CMV, EBV, Influenza virusa, VZV, HHV-6, HIV, te u slučaju epidemiološke i kliničke sumnje virusa bjesnoće. Naposljetku, obično nakon par dana neuspješnog liječenja, a po uvidu u negativne rezultate obrade, indicirano je načiniti MR mozga i vratne kralježnice radi diferencijalne dijagnoze ADEM-a (4, 7, 8).

Dijagnoza

Inicijalna dijagnoza bolesti je klinička i počiva na znacima poremećaja moždane funkcije. U bolesnika nalazimo

kvantitativni i/ili kvalitativni poremećaj svijesti, često i fokalne neurološke ispade, uključivo konvulzije (4).

Potvrda dijagnoze encefalitisa počiva na dijagnostici CSL-a i neuroradiološkoj dijagnostici. Citološki i biokemijski nalaz CSL-a je kod različitih uzročnika donekle karakterističan i može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. Obično se može utvrditi manje ili više izražena pleocitoza, od nekoliko desetaka do nekoliko stotina stanica, rijetko preko tisuću stanica u 3 cmm CSL-a. U virusnim encefalitisima dominiraju mononuklearne stanice (limfociti i monociti), dok u bakterijskim meningoencefalitisima dominiraju polinuklearne stanice (granulociti). Nalaz podjednakog broja polinuklearnih i mononuklearnih stanica upućuje na oprez i obično se viđa u listeriozi, cerebritisu (apscesu mozga), ADEM-u. Vrijednosti glukoze u CSL kod virusnog i ADEM-a su u granicama normale, a vrijednosti proteina obično nešto povišene. Snižene vrijednosti glukoze i značajnije povišene vrijednosti proteina u CSL-u nalazimo kod bakterijskog i tuberkuloznog meningoencefalitisa koji uz to prate i niže vrijednosti klorida u CSL-u. Laboratorijski nalazi krvi su nespecifični, i mogu samo naznačiti moguću virusnu ili bakterijsku etiologiju bolesti. Iznimka su teži virusni (npr. HSV) i teži ADEM u kojih nalazimo i značajnije povišene upalne laboratorijske parametre (1, 4).

Temeljnu potvrdu dijagnoze infektivnog encefalitisa daje nam etiološka potvrda uzročnika u CSL-u, a većinu uzročnika danas dokazujemo reakcijom lančane polimeraze (PCR). Tako dokazujemo: HSV, NPEV, EBV, CMV, VZV, Influenza virus, HHV-6, Listeria monocytogenes, HIV. Kultivacijom iz CSL-a dokazujemo bakterijske uzročnike (Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis), ali i viruse (NPEV - pa tako i Enterovirus 71). Ostale uzročnike (virus KME, Borrelia burgdorferi, Bartonella hensellae, Toxoplasma gondii i dr.) dokazujemo serološkim pretragama krvi i CSL-a (4, 7, 8).

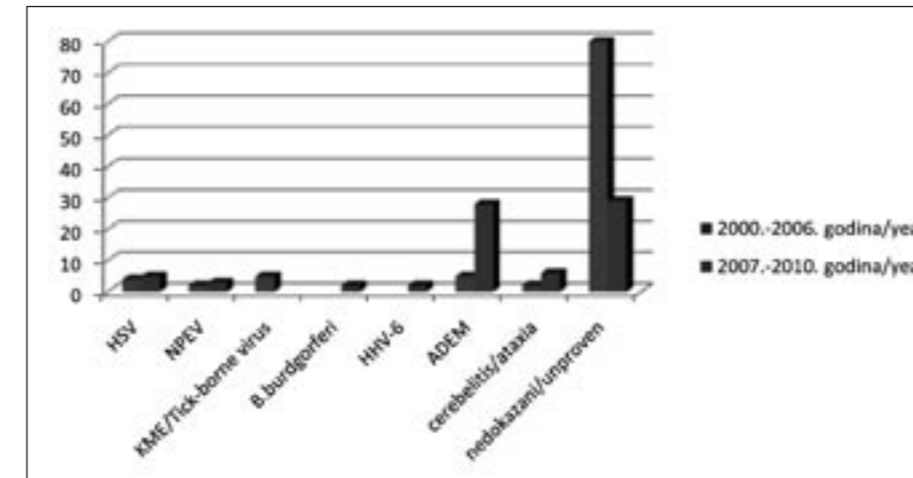
U svih bolesnika nužna je neuroradiološka obrada. Ukoliko nije načinjen pri samom prijemu, MR mozga i kralježničke moždine svakako treba učiniti

tijekom prvih nekoliko dana bolesti, te po potrebi ponoviti. Dijagnoza ADEM-a se postavlja nalazom demijelinizacijskih žarišta i moguća je jedino MR-om. U ovom stadiju dijagnostičke obrade CT mozga s kontrastom nije alternativa MR. MR nam može dati i dijagnozu virusnog encefalitisa, ali i drugih entiteta koji se ne mogu zamijetiti na CT-u (4, 7, 8). U svih bolesnika nužno je načiniti i EEG, s opaskom kako to nije hitna, niti odviše informativna pretraga. EEG promjene su nespecifične i opaža se difuzno usporena bioelektrična moždana aktivnost. Iznimka je HSV encefalitis u kojeg su promjene izraženije u temporalnim regijama s težnjom epileptičkom izbijanju.

Liječenje

Specifično liječenje encefalitisa treba započeti bez odlaganja. U većini slučajeva nevirusna etiologija bolesti pri prijemu nije evidentna, i gotovo svim bolesnicima inicijalno treba dati aciklovir iv. Doza aciklovira ovisi o dobi, i u novorođenčadi i djece mlađe od 12 godina iznosi 60 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze, a u djece starije od 12 godina iznosi 30 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze (max doza 3×750-1500 mg/dan). U nedonoščadi rođene nakon 34. tjedna gestacije doza je 10 mg/kg 3 puta dnevno, a u nedonoščadi rođene prije 34. tjedna gestacije doza je 10 mg/kg 2 puta dnevno. Liječenje dokazanog, ili klinički evidentnog, HSV encefalitisa provodi se kroz 21 dan, ili dulje ukoliko HSV perzistira u CSL (do obesklivenja) (5, 7, 8).

Za razliku od odraslih i novorođenčadi, dijagnoza HSV encefalitisa u djece rijetko je pri prijemu evidentna i u većini slučajeva treba uz aciklovir dati i ceftriakson iv. Naročito to vrijedi za bolesnika u kojeg se planira hitna neuroradiološka obrada i odlaze LP. Doza ceftriaksona za djecu iznosi 100 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze (max doza 2×2 g/dan). U novorođenčadi umjesto ceftriaksona u inicijalno liječenje sindroma encefalitisa treba dati ampicilin. Ukoliko se zbog sumnje na neonatalnu sepsu odlučimo na davanje ceftriaksona doze su slijedeće: u djece porođajne težine ispod 2000 g. 50 mg/kg jedanput dnevno neovisno o dobi, a u djece porođajne težine iznad 2000 g.

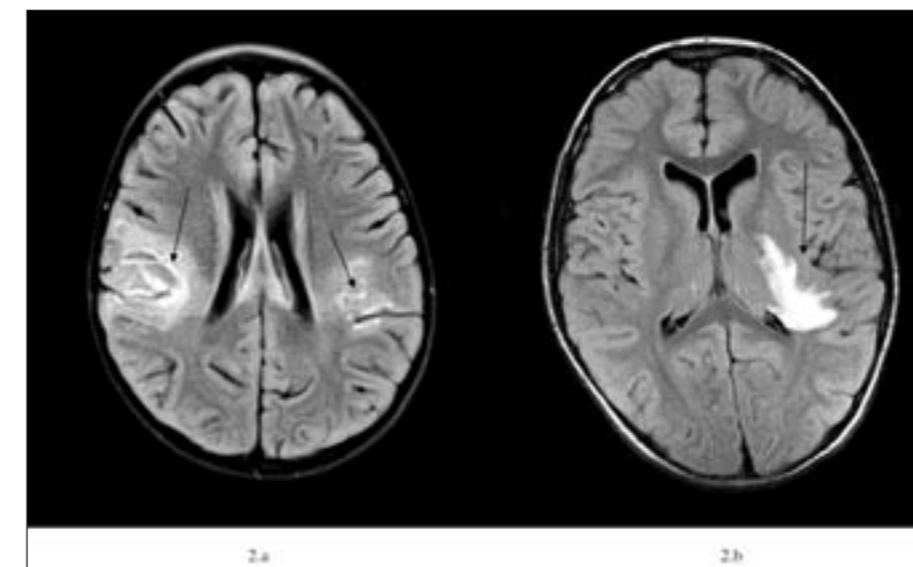


Slika 1. Djeca liječena u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u razdoblju 2000.-2006. godine i razdoblju 2007.-2010. godine

Figure 1. Children treated in University hospital "Dr. Fran Mihaljević" during 2000-2006 year and during 2007-2010 year

u dobi 0-7 dana 50 mg/kg jedanput dnevno, te nakon 7. dana 75 mg/kg jedanput dnevno. Ukupno trajanje liječenja encefalitisa ceftriaksonom ovisi o dokazanom uzročniku, no kako se u većini slučajeva radi o virusnom encefalitisu ili ADEM-u, liječenje ceftriaksonom se najčešće obustavi nakon nekoliko dana, odnosno po isključenju bakterijske etiologije (5, 7, 8).

Po uvidu u nalaz CSL ponekad je zbog sumnje na listeriozu ili neonatalnu sepsu, neophodno u liječenje pridodati i ampicilin. Daljnje dodavanje gentamicina nije potrebno sve do vremena kada etiološka dijagnoza bude potvrđena. Doza ampicilina u djece iznosi 300-400 mg/kg/dan podijeljeno u 4-6 doza (max doza 6×2 g/dan). U novorođenčadi porođajne težine ispod 2000 g. u dobi 0-7 dana ampicilin se daje u dozi 50 mg/kg dva puta dnevno neovisno o dobi, te na-



Slika 2. Bolesnik s virusnim encefalitisom (2.a) i bolesnik s ADEM-om (2.b)

Figure 2. Patient with viral encephalitis (2.a) and patient with ADEM (2.b)

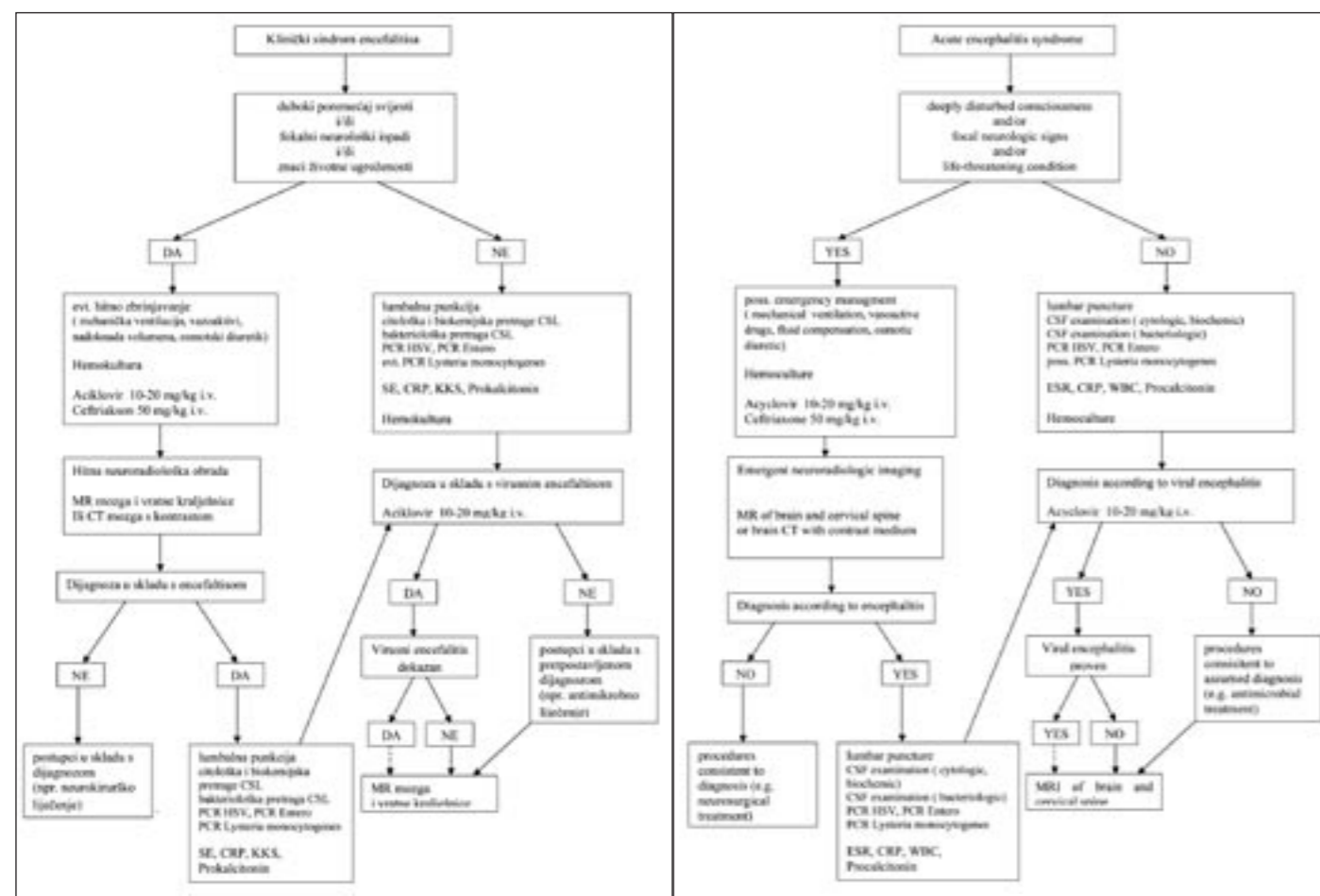
kon 7. dana 50 mg/kg tri puta dnevno. U novorođenčadi porođajne težine iznad 2000 g. u dobi 0-7 dana ampicilin se daje 50 mg/kg tri puta dnevno, te nakon 7. dana 50 mg/kg četiri dnevno (5, 7-9).

Rijetki su slučajevi kada zbog sumnje na stafilokoknu i/ili anaerobnu infekciju u liječenje treba pridodati kloksacilin i metronidazol. Isto tako, iznimno je potrebno inicijalno liječenje započeti antituberkuloticima ili antifungicima (amfotericin B). Liječenje ADEM-a se provodi kortikosteroidima ili plazmaferezom. Imunoglobulini se rijetko primjenjuju, eventualno u slučaju neuspjeha liječenja steroidima i plazmaferezom. Liječenje steroidima provodi se davanje visokih doza metilprednizolona (20 mg/kg/dan u jednoj dozi iv) kroz 3-5 dana, uz nastavak peroralno prednizolonom 2 mg/kg/dan (max 80 mg/dan) podijeljeno u 2 doze tijekom narednih 3-5 tjedana, uz postupno smanjivanje doze. U slučaju liječenja plazmaferezom postupci se provode svaki drugi dan, do ukupno 10-14 postupaka (5). U simptomatskom liječenju bolesnika s encefalitisom neophodna je antikonvulzivna profilaksa, te po potrebi antiedematozna terapija moždanog edema, kao i ostale uobičajene mjere (parenteralna rehidracija, antipireza, protekcija želučane sluznice i sl.).

Naša iskustva u liječenju encefalitisa

Tijekom proteklih 11 godina, u razdoblju od 2000.-2010. godine u našoj klinici je liječeno je 173 djece s encefalitisom. Etiologija je ostala nedokazanom u 63% slučajeva, što je kao i drugim studijama. Za razliku od drugih studija imali smo mali postotak dokazanih HSV (5%) i NPEV (2,8%) encefalitisa, te velik broj djece s ADEM-om (19%).

Osobito su zanimljivi rezultati kada proteklih 11 godina podijelimo u 2 razdoblja: 2000.-2006. godina i 2007.-2010. godina (Slika 1). Opaža se značajan porast broja ADEM-a prema ranijem razdoblju (37,3% prema 5,1%). Osnovni razlog najvjerojatnije leži u dostupnijoj MR obradi, ali i češćoj kliničkoj sumnji na ADEM. Važnost rane MR obrade može se vidjeti na Slici 2 gdje su slike bolesnika s virusnim encefalitisom i ADEM-om.



Slika 3.
Postupnik inicijalne obrade bolesnika s encefalitisom

Figure 3
Algorithm of initial treatment of patients with encephalitis

Retrogradnom analizom dokumentacije opazili smo kako su među ranije nedokazanim encefalitisima bili bolesnici u kojih bi danas zasigurno posumnjali na ADEM. Međutim, njihov broj ne dostiže broj ADEM-a koji se opaža posljednjih godina. Isto tako, impresija je kako se posljednjih godina ADEM prezentira težom kliničkom slikom. Zapravo, impresiju koju smo i imali, potvrdili su rezultati - posljednjih godina veći je broj oboljelih s ADEM-om.

Suočeni s većim brojem teže oboljelih razvili smo i vlastiti pristup u liječenju takvih bolesnika. Za razliku od drugih autora koji primjenjuju samo jedan oblik liječenja, mi ih liječimo kombinacijom steroida i plazmafereze. Liječenje steroidima započinjemo "pulsnim dozama" metilprednizolona (30 mg/kg/dan u jednoj dozi iv) kroz 3-5 dana, uz na-

stavak peroralno prednizonom 2 mg/kg/dan (max 80 mg/dan) podijeljeno u 2 doze tijekom narednih 3-5 tjedana, uz postupno smanjivanje doze. Plazmafereze započinjemo istodobno uz steroide, s pretpostavkom njihova aditivnog učinka u liječenju. Naime, steroidi dovode do izraženije supresije upalnog procesa, a plazmafereza se dodatno odstranjuje i potencijalni antigen odgovoran za postinfektivni upalni proces. U cilju što bržeg odstranjenja potencijalnog antigena načine se tijekom 3 dana svakodnevno po jedna plazmafereza, te nastavi plazmaferezom svaki drugi dan, do ukupno 7-10 postupaka. U navedenim rezultatima se može opaziti još jedna zanimljivost. Naime, unatoč poboljšanju dijagnostike uvođenjem molekularnih metoda (PCR) broj dokazanih virusnih encefalitisa se nije povećao.

Zaključak

Zaključno se može sažeti kako u svakom bolesnika s poremećajem moždane funkcije, naročito ako to prati poremećaj svijesti, febrilitet i konvulzije, diferencijalno dijagnostički treba prvenstveno posumnjati na akutni encefalitis. Liječenje treba započeti odmah neposredno po inicijalnom hitnom zbrinjavanju i uzetoj hemokulturi i uzorku CSL dobivenog lumbalnom punkcijom. Potreba za hitnim MR ili CT mozga ne smije biti razlog odlaganju terapije. U tim slučajevima liječenje treba započeti odmah po uzetoj hemokulturi. Ukoliko ne postoji kontraindikacija lumbalnu punkciju treba načiniti po načinjenom MR ili CT mozga. Tada, kao i u slučajevima nejasnih nalaza CSL, treba primijeniti antivirusno i antibiotsko liječenje. U većini slučajeva, dovoljno je dati aciklovir

(3×10-20 mg/kg iv) i ceftriakson (2×50 mg/kg iv). Ponekad, odnosno u slučaju sumnje na listeriozu treba dodati i ampicilin (4×75-100 mg/kg iv). Rijetko kada postoji potreba davanja i drugih antimikrobnih lijekova.

U većini slučajeva inicijalno liječenje se ipak temelji na nalazu u CSL i popratnim nalazima krvi. Često se s velikom sigurnošću liječenje može započeti monoterapijom aciklovirom. Potvrdu HSV etiologije bolesti dati će nam pozitivan nalaz PCR HSV u CSL, s napomenom da on ne mora biti pozitivan u uzorku uzetom prvih dana bolesti. No, ukoliko PCR HSV bude negativan i u drugom uzorku CSL uzetom trećeg dana liječenja dalje liječenje aciklovirom se može obustaviti. U tom slučaju, naročito ako nije nastupilo poboljšanje u kliničkoj slici bolesti, indiciran je MR mozga i vratne kralježnice, jer se najvjerojatnije radi o ADEM-u. U slučajevima potvrde demijelinizacije liječenje se provodi kortikosteroidima i/ili plazmaferezom. Izneseni postupnik shematski je prikazan na Slici 3.

LITERATURA

- Lepur D. Encefalitis. U Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infektologija. Profil, Zagreb, 2006; 257-63.
- Willoughby RE Jr, Long SS. Encephalitis, meningoenkephalitis, and acute disseminated encephalomyelitis, and acute necrotizing encephalopathy. In Long SS, Pickering LK, Prober CG. Pediatric infectious diseases 3rd Ed. Churchill Livingstone, 2008; 310-7.
- Hardarson S. Acute viral encephalitis in children and adolescents: Pathogenesis and etiology. UpToDate, 2011. <http://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-and-adolescents-pathogenesis-and-etiology>
- Hardarson S. Acute viral encephalitis in children and adolescents: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, 2011. <http://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-and-adolescents-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Hardarson S. Acute viral encephalitis in children and adolescents: Treatment and prevention. UpToDate, 2011. <http://www.uptodate.com/contents/acute-viral-encephalitis-in-children-and-adolescents-treatment-and-prevention>
- Lazoff M. Encephalitis. eMedicine 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/7918-96-overview>
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar J, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 47 (3): 303-27.
- Steinera I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, Kennedy PGE. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. European Journal of Neurology 2010; 17: 999-1009.
- Shankar Santhanam. Sepsis. eMedicine 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/9725-59-overview>

Summary

ENCEPHALITIS - CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS, TREATMENT

B. Miše, L. Stemberger, S. Roglić, I. Knezović, G. Tešović

Acute encephalitis is a medical emergency with need for immediate and proper treatment which significantly reduces mortality and neurological sequelae. It occurs most often in children and young adults and usually is a rare manifestation of common viral infections. Encephalitis has to be suspected in any patient with a brain dysfunction, especially if it accompanies fever and convulsions. Differential diagnosis should include diseases that can mimic encephalitis, and thereafter viral encephalitis must be distinguished from postinfectious encephalitis. Diagnosis is confirmed by evidence of an infectious agent and/or neuroradiological confirmation of the inflammatory processes in the brain. Initial treatment has to be started with acyclovir and ceftriaxone, and ampicillin sometimes. Upon diagnosis of postinfectious encephalitis steroid treatment and/or plasmapheresis has to be carried out. Over the past 11 years in our clinic has treated 173 children with encephalitis and in this paper will set out our experience.

Descriptors: ENCEPHALITIS, ADEM, ALGORITHM