

HERPETICKÁ ENCEFALITIDA

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.¹, MUDr. Věra Štruncová¹, MUDr. Kateřina Pizingerová, Ph.D.², MUDr. Mirka Švecová³, prim. MUDr. Zdeněk Chudáček, Ph.D.⁴, MUDr. Věra Amblerová⁵

¹Infekční klinika, FN a LF UK v Plzni

²Dětská klinika, FN a LF UK v Plzni

³Virologické oddělení, FN a LF UK v Plzni

⁴Radiodiagnostické oddělení, FN a LF UK v Plzni

⁵Neurologická klinika, FN a LF UK v Plzni

Encefalitida vyvolaná virem herpes simplex (HSE) je poměrně vzácným onemocněním jak v USA, tak i v Evropě. Většina onemocnění je vyvolána HSV-1 (až 95%), pro infekci novorozenců je typičtější HSV-2. HSV se do CNS dostává neurogenně v rámci primární, nebo reaktivované latentní infekce. Hemoragicko-nekrotizujícím zánětem jsou nejvíce postiženy temporální laloky. V klinickém obrazu dominují horečky, bolesti hlavy, poruchy chování, řeči, ložiskové příznaky, ale bývají přítomny i čichové a chuťové halucinace. K rychlé diagnostice je dnes metodou volby průkaz HSV DNA pomocí PCR spolu s vyšetřením mozku pomocí EEG a MRI. Lékem volby je intravenózně podaný acyklovir (ACV). Pokud je tato léčba zahájena do 5 dnů od prvních příznaků, je šance na přežití až 90% (kromě novorozenců).

Autoři během 12letého období prokázali 22 neuroinfekcí, vyvolaných herpetickými viry a referují o dvou případech herpetických encefalitid.

Klíčová slova: herpetické viry, virus herpes simplex, HSV, neuroinfekce, encefalitida, léčba.

HERPETIC ENCEPHALITIS

Herpes simplex encephalitis (HSE) belongs to the group of relatively rare diseases in the USA and in Europe as well. The majority of diseases are caused by HSV-1 (almost 95%), but for the newborns' infections are more typical HSV-2. HSV enters into the central nervous system by neurogenic route within the primary infection or within the reactivation of latent infection. Temporal lobes, changed by the hemorrhagic-necrotising inflammation, are the most affected parts of the brain. Clinical picture is characterized by fever, headache, behaviour and speech disorders, focal signs, but sometimes smell and taste hallucinations are attended and observed. Especially prove of the HSV DNA by PCR in connection with EEG and MRI examination of the brain is the method of choice used for the rapid diagnosis. The intravenous administration of acyclovir (ACV) is the treatment of choice. If the treatment starts till five days from the disease – beginning, the survival-chance is almost 90% (but not in the neonates). The authors have observed and demonstrated 22 herpetic neuroinfections during the 12 year-period and report on 2 cases of herpetic encephalitis.

Key words: herpetic viruses, herpes simplex virus, HSV, neuroinfections, encephalitis, therapy.

Úvod

Herpetická encefalitida (HSE) zůstává stále předmětem zájmu kliniků i výzkumných pracovníků. Při výběru informací pomocí databázového systému MEDLINE se zobrazilo celkem 169 článků, které se více či méně zabývaly problematikou herpetických encefalitid. V poválečném období první práce tohoto druhu pocházejí z počátku 50. let, v dalších desetiletích se pak tématu herpetických encefalitid věnují především autoři francouzští, ruští, španělští a italské. Není bez zajímavosti,

že několik článků vzešlo již od autorských kolektivů československých (např. 4, 11). Při studiu původních prací a kazuistik je možno vypořádat, že zavádění nových lékařských technologií, vyšetřovacích metod a léčebných postupů, jde ruku v ruce s jejich bezprostředním využitím také při zkvalitnění diagnostiky a léčby herpetických encefalitid.

Lidské herpetické infekce

Herpetické viry, vyvolávající infekce u lidí, patří do čeledi Herpesviridae (tabulka 1).

Jejich velikost včetně obalů se pohybuje kolem 200 nm, jejich genom je tvořen DNA a příznačná pro ně je kubická symetrie virové kapsidy. Lidské herpesviry (HHV) jsou rozšířeny celosvětově a jejich hostitelem je člověk. Přenos HHV se uskutečňuje slinami, genitálními sekrecemi, krví a vertikálně. Branou vstupu je nejčastěji respirační trakt, porušená kůže a sliznice genitálu. Virus může do makroorganismu proniknout také intravenózní cestou, transplantovaným orgánem/kostní dřením nebo transplacentárně (7).

Tabulka 1. Lidské herpetické infekce. Čeleď: Herpesviridae 100–200 nm, ikosaedrická symetrie, lipidový obal

podčeď	růstový cyklus	cytopatogenní efekt	místo latence	zástupci
Alfaherpesvirus	krátký	cytolýza	ggl. n. V. a sakrální	HHV-1 (HSV-1), HHV-2 (HSV-2), HHV-3 (VZV)
Betaherpesvirus	dlouhý	cytomegalie	uzliny, CNS, ledviny, plíce, retina	HHV-5 (CMV), HHV-6, HHV-7
Gamaherpesvirus	dlouhý	lymfoproliferace	lymfatické tkáně	HHV-4 (EBV), HHV-8 (KSHV)
Alfaherpesvirus	krátký	cytolýza	CNS – encefalomyelitida dospělých (90%), 68% letalita, 22 popsanych případů – ošetřovatelé opic	virus <i>Herpes simiae</i> (B)

HHV – human herpes virus, HSV – herpes simplex virus, VZV – varicella zoster virus, CMV – cytomegalovirus, EBV – Epstein Barrové virus, KSHV – s Kaposiho sarkomem asociovaný herpetický virus

Jednotlivé HHV vyvolávají rozličná onemocnění. U HSV-1 se při primoinfekci nejčastěji setkáváme s primární gingivostomatitidou, faryngitidou, lokálními kožními lézemi a encefalitidou. Při reaktivaci viru s herpes labialis a u imunosuprimovaných i s herpetickou stomatitidou až ezofagitidou nebo dokonce s diseminací až generalizací infekce. U HSV-2 pak s novorozeneckou encefalitidou a herpes genitalis. HSV-1 však může vyvolat onemocnění typičtější pro HSV-2 a naopak. U CMV přichází v úvahu kongenitální infekce, hepatitida, syndrom infekční mononukleózy, pneumonie. VZV vyvolává varicelu a herpes zoster. EBV způsobuje nejčastěji faryngitidu a infekční mononukleózu s poškozením jater (3, 7, 9, 13). Naprostá většina primoinfekcí herpetickými viry probíhá v dětském věku a je asymptomatická (např. u HSV je asymptomatických více než 80% průběhů) (13).

Známa je skutečnost, že herpetické viry při primoinfekci inkorporují svou DNA do genomu hostitelských lymfocytů nebo nervových buněk. Jako příklad uvedeme průběh infekce HSV (totéž platí pro VZV). Po vstupu HSV do hostitelského organismu se uplatňuje vazba obalů HSV na heparan-sulfátový receptor na buněčné membráně slizničních buněk. Následuje fúze HSV s cílovou buňkou, kdy se do cytoplazmy dostává částečně odláštěná kapsida, jež je intracelulárně transportována k jádru, do něhož proniká jaderným pórem. Virová DNA je inkorporována do genomu hostitelské buňky a v následujících krocích proběhne transkripce, translace a kompletace nových virových partiкул. Ty jsou posléze transportovány přes vnitřní a zevní jadernou membránu, kde získávají některé povrchové glykoproteiny. V cytoplazmě se pak významně uplatní exocytotické fagozomy, které pohltnou kapsidu, vytvoří tím její zevní obal a transportují nový infekční virion na povrch hostitelské buňky. V následujícím období jsou ekvivalentním způsobem napadena centripetální senzorká vlákna, jimiž se namnožené viry dostávají až do senzitivního/senzorického ganglia. V latentní fázi infekce je virová replikace v gangliu minimální, ale při oslabení imunitního dozoru – zejména specifické buněčné imunity – může dojít k reaktivaci latentní infekce, která probíhá zpravidla mnohem méně intenzivně než primoinfekce (7). Po primoinfekci EBV a CMV zůstávají latentně infikovány lymfocyty. HHV je možno v biologickém materiálu prokázat elektronovou mikroskopií nebo detekcí genomu (10). Díky technickým možnostem je poměrně dobře prozkoumán genom většiny HHV.

Encefalitida vyvolaná virem herpes simplex (HSE)

Incidence HSE v USA je 2–3 na 10⁶ obyvatel. Ve Velké Británii se ročně vyskytne přibližně 200 těchto onemocnění (3, 7, 15). Postižení

CNS HSV se může klinicky projevit buď jako lehké onemocnění (aseptická meningitida), nebo jako závažný chorobný stav – encefalitida. Ta může probíhat jako akutní či subakutní onemocnění s cefaleou, horečkou, psychickými změnami, křečemi a ložiskovými projevy. Děti a dospělí bývají častěji (až v 95%) postiženi HSV-1, pro novorozence je typičtější HSV-2. Infekce může být vyvolána exogenně získaným virem, kdy zdrojem infekce může být zdravý nosič, u něhož dochází k latentní reaktivaci viru s jeho následným vylučováním slinami, event. cervikálním sekretem. Jindy dochází k reaktivaci viru v senzitivních/senzorických gangliích a jeho následné diseminaci. HSE postihuje přednostně laterální a mediální temporální kortex a také frontální a parietální laloky (2, 3).

K rozvoji onemocnění dochází většinou během několika hodin až dnů. Od počátku mohou být přítomny změny chování, poruchy paměti, dysosmie, dysgeusie. Při kombinaci těchto příznaků pomýšlíme na HSV etiologii přednostně! V následujícím období dochází k progresi bolestí hlavy, trvají horečky, objevují se ložiskové projevy (hemiparéza, afázie) a progresivně se zhoršuje stav vědomí. Meningeální příznaky často chybí (3, 12, 15)!

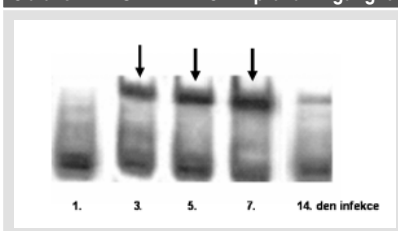
Jindy se můžeme setkat se subakutními průběhy s převážujícími změnami v oblasti psychiky. HSV-1 má totiž afinitu k limbickým strukturám mozkové tkáně. Během akutní fáze se někdy objevují křeče, katatonie, iluze a halucinace a proto mohou být pacienti chybně považováni za psychiatrické nemocné. Bývají u nich popisovány i reziduální změny osobnosti, chybný úsudek, amnézie, naopak poruchy paměti jsou velmi vzácné. V akutní fázi je běžná zmatenost a těžká amnézie, při ústupu perzistuje amnézie ante- i retrogradní.

U přeživších se můžeme setkat s těžkou antegradní amnézií (rychle se zapomíná naučené), nebo těžkou retrogradní amnézií (osobní znalosti i orientace v čase – interval i několik let, někdo si špatně pamatuje obličje, mnozí mají jazykové obtíže, vážné pojmenovávání kategorií, jsou i známky frontálního poškození s poruchami chování) (2, 13, 14).

HSV encefalitida – diagnostika

Za diagnostický postup lege artis je dnes považována kombinace nukleární magnetické rezonance (MRI) s vyšetřením likvoru.

Obrázek 1. HSV DNA-PCR – průkaz v gangliu

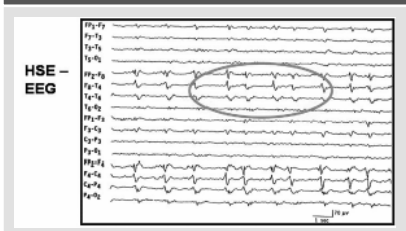


Při MRI se zjišťuje nejvíce změn na mediální ploše temporálního laloku a na spodině laloků frontálních, ty často pokračují mediálně a kranialně až k putamen, postižen může být i gyrus cinguli. Léze jsou často sdružené s edémem mozku, bývají oboustranné, ale zřídka symetrické. Mohou být maskovány cerebrovaskulárními lézemi v temporálním laloku, či lézemi sdruženými s mitochondriální encefalopatií. Za časnou známku onemocnění v MRI obraze se považuje smazání gyrů díky edému v T1 obraze a vysoký signál v T2 obraze. Později se v průběhu onemocnění může objevovat vysoký signál v šedé hmotě gyriformního vzhledu, daný petechiálními hemoragiemi. Po aplikaci kontrastní látky se může najít enhancement v gyrech. Přeživší pacienti mívají zřetelnou atrofii a encefalomalacii v temporálních a frontálních lalocích. Při neonatálním postižení HSV-2 prokazuje se panencefalitidu. Mozek novorozence je výrazně nemyelinizovaný, proto je pro MRI obtížné detekovat difúzní edém. Může však přicházet skvrnitý enhancement v meningeách, nebo parenchymu po podání kontrastní látky (8).

CT bývá v prvních dnech, které mají zásadní význam pro terapii, normální! Na některých pracovištích je možno provést tomografickou izotopovou metodiku s užitím Tc-99m (SPECT).

Při vyšetření likvoru zjišťujeme lymfocytární pleocytózu, lehce zvýšenou bílkovinu, zatímco hladina glykorachie bývá v normě. Přítomnost erytrocytů v likvoru nemá dg. hodnotu. Průkaz HSV DNA v likvoru pomocí PCR je dnes považován za rozhodující citlivou metodu, která v diagnostice nahradila mozkovou biopsii. Je třeba vědět, že první 1–2 dny a po dvou týdnech trvání nemoci může být její výsledek falešně negativní (obrázek 1) (1).

Obrázek 2. Ložisko polymorfní delta aktivity nad temporálním lalokem, odpovídající počáteční lokalizaci patologického procesu. Nejtypičtější EEG-známkou HSE je výskyt pseudoperiodické, ložiskové nebo jednostranné, vysoké amplitudy komplexů s ostrými vlnami, jež se opakují v pravidelných intervalech 1–3 s. Tyto periodické lateralizované epileptiformní projevy jsou obvykle vyjádřeny maximálně nad postiženými temporálními laloky. Tento charakteristický periodický obrazec je obvykle přítomen mezi 2. a 15. dnem od začátku onemocnění (1)



Protilátky anti-HSV v likvoru jsou v časně fázi zřídka prokazatelné a kultivace HSV může být rovněž negativní (10, 13).

EEG pomůže zjistit časné abnormality v typickém případě nad temporálními laloky, ale není to specifické jen pro HSE. Normální EEG vylučuje dg. HSE (1) (obrázek 2).

Diferenciální diagnostika HSE

Kromě bakteriální etiologie (např. boreliové) a encefalitid vyvolaných ostatními herpetickými viry je nutno vyloučit i další možné původce encefalitid jako např. enteroviry, virus spalniček, příušnic, HIV, adenovirus, respirační syncytiální virus (RSV), virus vztekliny a arboviry. Z dalších možností přichází v úvahu:

Postinfekční a akutní diseminovaná encefalomyelitida, která následuje po virovém onemocnění. Neurony nejsou přímo infikovány virem, v popředí je perivenózní zánět a demyelinizace lokalizované v bílé hmotě (nejčastější původci: EBV, CMV, HHV-6).

Molaretova meningitida je recidivující benigní aseptická meningitida, většinou vyvolaná HSV-2, který se dá prokázat v likvoru pomocí PCR. Výjimečně ji mohou vyvolat EBV, nebo enteroviry. Typické pro ni jsou epizody bolestí hlavy, meningeálních příznaků a horečky. Neurologická symptomatologie je pouze přechodná. Manifestace onemocnění předpokládá poruchu imunity s reaktivací viru v gangliích a jeho centripetálním šířením do CNS. Možná je i diseminace HSV-2 krevní cestou při poruše hematoencefalické bariéry. K omezení aktivity recidiv se doporučuje dlouhodobá profylaxe acyklovirem nebo valacyklovirem. V písemnictví se diskutuje o benignosti a možných následcích tohoto onemocnění (7).

Parainfekční encefalomyeloradikulitida je vyvolána HSV-1, jehož DNA je prokazatelná v likvoru. V literatuře je uváděn vzácný případ onemocnění – 10 dnů trvající prodromy s teplotami, vážnoucí šíjí, poruchou vědomí a retencí moče. Klinický nález kmenové a transverzální myelitidy se rozvinul během dvou týdnů (6).

Další nemoci, které přicházejí v diferenciální diagnostice, jsou rekurentní kmenová encefalitida, rekurentní ascendentní myelitida, postinfekční encefalomyelitida a encefalopatie.

HSV encefalitida – terapie

Lékem volby je v současné době intravenózně podaný acyklovir (ACV) v dávce 10–20 mg/kg, nebo 500 mg/m², 3x denně. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, a to již při podezření na HSE, a měla by trvat po dobu 14–21 dní. Její každé oddálení je spojeno se špatnou prognózou. Při včasné zahájení specifické terapie (do 5 dnů) je šance na přežití až 90%. Nežádoucí účinky léčby

Tabulka 2. Herpetické infekce CNS. Infekční klinika FN Plzeň 1992–2003

herpetické viry	akutní encefalitida	postinfekční
HSV-1	3x likvor PCR+	
HSV-2	2x likvor kultivace TK, 1x PCR+	
neurčený	1x	
VZV	2x likvor PCR+	6x
EBV		7x
CMV	?	?

jsou minimální ve srovnání s jejím přínosem; opatrnost je nutná u osob s renální insuficiencí (5, 12, 14, 15).

Podezření na HSE bychom měli pojmut pokud:

Dítě má několikadenní anamnézu s horečkami, meningeálním syndromem (bolesti hlavy, zvracení, vážnoucí anteflexe šíje, vyklenutá až pulzující velká fontanela), křečemi, záškuby mimického svalstva, poruchu vědomí – někdy s rychlou progresí stavu, centrální parézy mozkových nervů – n VII., n VI., n III., centrální parézy končetin, ložiskový nález na CT – hypodenzní ložiska zejména temporálně, ložiskový nález na MRI – signálové změny zejména ve frontotemporálních oblastech a inzulách, EEG změny charakteru hrot-vlna v záznamu z temporálních krajín, likvorový nález serózního zánětu. Vyšetření likvoru na HSV DNA pomocí PCR je dnes dostupná a rychlá metoda. Protilátky v séru/likvoru v akutní (pro léčbu rozhodující) fázi dosti často nebyvají prokazatelné. ACV při suspektní HSE podáme co nejdříve!

Kromě HSV může být encefalitida vyvolána také virem varicela zoster (VZV) (7, 9). Ten se může uplatnit při primoinfekci jak u dětí, tak u dospělých. U některých osob s varicelou, zejména dětí, se přibližně za týden po výsevu exantému může objevit cerebelitida (ataxie, třes, vertigo, dysartrie, zvracení, horečka). Úprava stavu bývá pomalejší a vyžaduje někdy kortikoterapii a rehabilitaci. Vzácnou komplikací varicely u dospělých může být několik týdnů trvající encefalitida (letalita až 20%) (15).

Při reaktivaci VZV jsou častěji postiženy osoby vyššího věku, nebo osoby imuno-deficitní (především s lymfoproliferativními malignitami). Na vzniku tohoto onemocnění se podílí buď invaze VZV do CNS a/nebo imunopatologický mechanismus. Klinický obraz je podobný jako u HSV, navíc bývá přítomna zmatenost, výpadky paměti, dezorientace, porucha vědomí až kóma. Postižení CNS se při generalizaci zosteru může objevit již během prvních dvou dnů po vzniku kožních projevů. Většina nemocných naštěstí encefalidu překoná během 14 dní bez významnějších neurologických následků a to i bez léčby. Pro tuto diagnózu svědčí: přítomnost

herpes zoster, postižení CNS různého stupně, abnormální nález na EEG a likvorový nález s mononukleární pleocytózou a zvýšenou bílkovinou. Často můžeme prokázat vzestup sérových a později i likvorových anti-VZV protilátek. Včasná léčba intravenózním ACV po dobu jednoho týdne vede k dramatickému zlepšení klinického stavu.

Encefalitu mohou vyvolat i další herpetické viry: cytomegalovirus, virus Epsteina a Barrové (EBV), HHV-6. Klinická symptomatologie i laboratorní nálezy jsou podobné předchozím. Diagnostika vychází z vyšetření klinických, grafických a z virologického potvrzení zpravidla průkazem virové DNA pomocí PCR (7, 9).

V letech 1992–2003 jsme na našem pracovišti diagnostikovali a léčili celkem 22 osob s herpetickými neuroinfekcemi (tabulka 2).

O tom, že diagnostika herpetické encefalidity není vždy snadná, svědčí dvě kazuistiky, které si dovoluujeme prezentovat lékařské veřejnosti. První z nich pochází z období diagnosticky pionýrských začátků, při druhé jsou naopak využívány nejmodernější diagnostické postupy.

Kazuistika 1

Dne 22. 8. 1992 jsme na naše pracoviště přijali 3,5měsíční plně kojené děvčátko, narozené v termínu z druhé fyziologické gravidity (PH 3080 g). Od 14. 6. trpěla dyspepsií, 12. 8. vyšetřena pediatrem pro nález *Staphylococcus aureus*, koaguláza plazmy pozitivní ve stolici. V té době měla matka zarudnutí a folikulární exantém na bradavkách, stafylokok ve stěrech z mamil prokázán nebyl.

Při příjmu jsme se dozvěděli, že od 20. 8. se u dítěte objevily teploty až 38,5 °C, následující den byla diagnostikována folikulární angína a ordinován P-PNC i. m. 22. 8. trvaly febrilie, dítě bylo spavé, na ORL diagnostikována otitis media ac. s pozitivním nálezem při paracentě ze vpravo. Doporučenou hospitalizaci matka odmítla. Večer však dochází ke zhoršení stavu, objevily se tonicko-klonické křeče na horních končetinách. Dítě je opět přivezeno a posléze přijato na naše pracoviště.

Při příjmu je subfebrilní, nápadně bledá, až na hypotonii s normálním neurologickým nálezem, má sekreci z pravého zvukovodu. Hmotnost 6730 g. Z výsledků laboratorních

vyšetření: FW 7/20 mm/hod, CRP 27 mg/l, leukocyty $17,9 \times 10^9/l$ (neutrofilní leukocyty 0,35, lymfocyty 0,63), trombocyty $195 \times 10^9/l$. Likvor: krvavý, po centrifugaci čirý, počet elementů $74,66/mm^3$, (z toho polymorfonukleáry 69,33), bílkovina 3,3 g/l, glykorachie 2,8 mmol/l, latexová aglutinace a mikroskopicky negativní.

Provedené neurologické vyšetření konstatovalo stav po křečích a horizontální nystagmus vpravo. Při očním vyšetření fyziologický nále. Ve výtěru z pravého zvukovodu: *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterobacter cloacae*.

Během hospitalizace pozorovány opakovaně křeče horních končetin, prosedávání kolem úst, cyanotická periferie, nápadná chabost, výtok ze zvukovodu trval, pro chabý sací reflex nepřijímá tekutiny, vrní, predilekční držení hlavy doprava. Léčena P-PNC, infuzemi náhradních roztoků, Dexonou, albuminem, Seduxenem.

K další hospitalizaci přeložena na Dětskou kliniku (24. 8.–30. 10.). Zde měla týden teploty, dva týdny poruchu vědomí až bezvědomí, celkem čtyři týdny pozorovány opakovaně křeče horních končetin a sekrece z pravého zvukovodu. Likvor: v den příjmu elementy $69,33/mm^3$ (polymorfonukleáry 53,33), bílkovina 0,63 g/l, glykorachie 3,8 mmol/l. Kontrola po jedenácti dnech: elementy $14,33/mm^3$, bílkovina 1,54 g/l, glykorachie 2,9 mmol/l.

Průkaz původce: sérologie: 24. 8. KFR HSV 1:8, 2. 9. tj. 13. den stonání 1:512, 29. 9. 1:1024. Likvor: kultivace negativní, PCR se tehdy neprováděla.

Grafická vyšetření: USG mozku – 24. 8. subdurální hygrom nad frontálními laloky, 7. 9. difuzní edém, lehký hydrocefalus. CT mozku 25. 8. bifrontální hygrom až 6 mm, bitemporálně více vlevo ložiska hypodenzní až 3 cm s pruhy. 22. 9. velký vnitřní a zevní hydrocefalus, okcipitálně oboustranně ložiska a pruhy.

Neurologické vyšetření 25. 8. podezření na meningoencefalitidu, syndrom nitrolební hypertenze, léze n VII. vlevo, paréza LHK, křeče opakovaně, psychický útlum. 2. 9. při vědomí, hypertonický hyperexcitabilní syndrom, třes, topicky bez lateralizace, regrese vývoje – v. s. sekundární meningitis. 29. 9. útlum, hypotonický syndrom, PM retardace, nystagmus, nefixovaná deviace bulbů vpravo, křeče trvají. Patologický nále. virologie.

Závěr: meningoencefalitis herpetická s těžkým neurologickým reziduem.

EEG: 1. 9. abnormální graf, chybí organizace základního pozadí, bez epileptických grafoelementů. 5. 10. nále. odpovídá hypsarytmii. Oční: atrofie pigmentového listu sítnice. Léčba: Gentamicin, Fortum, Colimycin, Rivotril, Furosemid, Manitol, Encephabol, plazma.

30. 10. pro nepříznivou prognózu, těžkou psychomotorickou retardací a spastickou kvadruparézou, sekundární epilepsii (časté tonické křeče) a progresi CT nále. přeložena do kojeneckého ústavu (na 5 měsíců), dále žila 8 měsíců v dětském domově a později opět v kojeneckého ústavu (5 let). 20. 2. 1999 umírá ve věku nedožitých 7 let.

Souhrn průběhu onemocnění: v anamnéze údaj o folikulárním exantému a erytému na bradavkách matky osm dnů před onemocněním dítěte. Dominující příznaky: teplota, tonzilitida, purulentní otitida, dále křeče, porucha vědomí, nystagmus. Likvorový nále. serózní meningitidy. EEG a CT – pozitivní nálezy. KFR potvrdila z opakovaných odběrů aktivní infekci HSV. Vzhledem k tomu, že nemáme k dispozici přímý průkaz z cílového orgánu, nelze tedy jednoznačně vyloučit souběh infekce CNS jiné etiologie s asymptomatickou primoinfekcí HSV. Léčba byla pouze symptomatická s ATB, ale bez virostatik.

Zavádějící údaje:

- angína
- purulentní otitida (kultivace *Pseudomonas*, *Enterobacter*)
- arteficiálně krvavý likvor
- USG a CT mozku – interpretace nále. jako hygrom, hydrocefalus
- pozdní sérologická diagnostika
- komorbidita. (Pozor: Nejzávažnější průběhy a nejobtížnější diagnostika u nemocných s komorbiditou).

Kazuistika 2

Dne 4. 8. 2003 byla na naše pracoviště vozem RZP přivezena s podezřením na klíšťovou encefalitidu 17letá studentka. Před třemi týdny měla přisáta dvě klíšťata, čtyři týdny před přijetím spadla z kola. Onemocněla na letním táboře, kde se mezi dětmi vyskytovaly 2–3 dny trvající teploty. U naší nemocné se teploty, bolesti hlavy a bolesti v krku poprvé objevily 30. 7., byla vyšetřena lékařem, který ordinoval Rulid. Od 4. dne pro trvající horečku, nelepšící se stav a nále. tonsilitidy indikován P-PNC i. m. Z laboratorních nále. FW 48/69 mm/hod, leukocyty $9,3 \times 10^9/l$, (neutrofilní leukocyty 0,80, monocytů 0,08, lymfocyty 0,11), trombocyty $222 \times 10^9/l$, CRP 1 mg/l. Během 4. 8. pozorovány opakované kolapsové stavy, při pádu se udeřila do hlavy (krvácející rána na temeni 1–2 cm).

Při přijetí na naše pracoviště měla TT 38,5 °C, TK 115/70, byla nápadně bledá, unavená až spavá, ale spolupracovala, měla oschlé sliznice a zející ránu na temeni. Šije vážla na 3 cm, Lassegue pozitivní od 70°, byl přítomen drobný třes, ataxie HK a titubace ve stoji. Ostatní topický neurologický nále. byl bez lateralizace.

Z výsledků laboratorních vyšetření: FW 60/96 mm/hod, leukocyty $8,0 \times 10^9/l$, (neutrofilů 0,80), CRP 7 mg/l. Likvor: 5. 8.: elementy $606/mm^3$ (mononukleární buňky 500), bílkovina 0,78 g/l, glykorachie 2,3 mmol/l, laktát 2,54. Sérologické vyšetření: ELISA KENC – sérum a likvor negativní. Neurologické vyšetření: 5. 8. levostranná hemiparéza, centrální paréza n VII. vlevo, progredující porucha vědomí kolísající intenzity, GCS 13. CT mozku po podání kontrastní látky: dvě ložiska parietotemporálně, bilaterálně ve výši předních rohů postranních komor v. s. spíše kontuzního charakteru. Větší vpravo se stopami hemoragie. Neurochirurgické konzilium: spíše zánětlivá etiologie. Doporučeno MRI mozku. Oční: normální nále. na očním pozadí. Léčba: 20% manitol, Dexona.

Během krátkého pobytu na našem pracovišti rychle progredující porucha vědomí, febrilie, reaguje na algické podněty, retence moče. Vzhledem k technické poruše MRI v naší nemocnici byl domluven překlad na Klinikou dětské neurologie FN Motol k urgentnímu MRI vyšetření mozku. V Motole hospitalizována od 6. 8.–19. 9. a dále od 17. 11.–21. 11. 2003. MRI mozku – 6. 8. obraz signálových změn oboustranně v inzulách a temporálních lalocích vpravo i ve frontálních. Má charakter encefalitidy nejspíše herpetické etiologie. 11. 8. progresse nálezu vpravo, 26. 8. regrese nálezu. 18. 11. progresse signálových změn frontotemporo-parietálně a v inzule vpravo charakteru pozánětlivých změn až postmalatických dutinek s fokálním rozšířením subarachnoidálních prostor. Signálové změny kortiko-subkortikálně v levém temporálním laloku a v levé inzule. EEG – nad pravou hemisférou abnormity, 18. 11. vpravo ložisko delta vln a hůře vyjádřen alfa rytmus.

Průkaz původce: 7. 8. výsledek PCR DNA – HSV-1 pozitivní (9. den).

Elektronová mikroskopie – likvor buněčné fragmenty a oj. viry čeledi *Herpesviridae*. 17. 11. kontrolní likvor: cytochemicky normální nále., protilátky IF HSV IgG silně pozitivní, sérum IF IgG 1:160.

Léčba: Herpesin 3 týdny, Endobulin, Oikamid, Dexona, Manitol, Ranital, Aspegic, Augmentin.

Průběh: Při intenzivní léčbě postupně odezněl motorický deficit, přetrvával prefrontální syndrom a poruchy paměti, impulzivita chování, emocionální rozlady, bolesti hlavy. Další sledování v Motole a obvodním pediatrem. Subjektivně bolesti hlavy kolísající intenzity, objektivně astenie, frustrní centrální paréza LHK, neobratnost v jemné motorice bilaterálně a prefrontální syndrom. Zatím mimo školní docházku. Užívá gabapentin (Neurontin) a ginkgo biloba (Tanakan).

Souhrn průběhu onemocnění: věk 17 let, dominující příznaky: teploty, bolesti hlavy, pak bolesti v krku, 4. den dg tonzilitida, 6. den onemocnění pozitivní meningeální příznaky, febrilie, kolaps a poranění hlavy, 7. den rozvoj neurologického nálezu – centrální hemiparéza vlevo, centrální paréza n. VII vlevo, progredující porucha vědomí. Likvorový nálezn s obrazem serózního zánětu, CT, MRI, EEG – potvrzují ložisková poškození. Stanovení diagnózy 8. den od začátku onemocnění. Léčba: protiedémová, i. v. Herpesin od 8. dne od začátku onemocnění, 3. den po přijetí.

Zavádějící údaje:

- úraz hlavy po pádu z kola – jeden měsíc před přijetím (dif. dg. subdurální hematom ?)
- dvě klíšťata – tři týdny před přijetím, pobyt v endemické oblasti – klíšťová encefalitida ?
- pád na WC – tržná rána na temeni – kontuze mozku ?
- pobyt na táboře s výskytem 2–3denních teplot u dětí – enteroviroza ?
- primoinfekce HSV v 17 letech ?

Závěr

HSV-1 a 2 mohou vyvolat závažná onemocnění CNS. V nejtěžších případech, nebo neléčeny jsou až v 60–80 % letální (13), u pře-

živších zanechávají velmi často neuropsychické následky. VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 a HHV-8 vzácně vyvolávají závažná poškození CNS u imunokompetentních osob, ale mohou způsobit těžká onemocnění u jedinců s poruchami imunity (např. u jedinců HIV pozitivních a při defektech specifické buněčné imunity).

Literatura

1. Anderson WE. Herpes Simplex Encephalitis. <http://www.emedicine.com/neuro/topic159.htm>.
2. Anonymous. Acute Viral Encephalitis And Aseptic Meningitis. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy on Line. <http://www.merck.com/mrksshared/mmanual/section14/chapter176/176c.jsp>.
3. Ganz NM, Brown RB, Berk SL, et al. Manual of Clinical Problems in Infectious Disease. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 151–185.
4. Hružík J, Kotuliaková M, Faybík M, et al. Herpetická encefalitida. Čas Lék Česk 1986; 125(8): 245–249.
5. Chilukuri S, Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus Dermatol Clin. 2003; 21(2): 311–320.
6. Kusuhara T, Nakajima M, Inoue H, Takahashi M, Yamada T. Parainfectious encephalomyeloradiculitis associated with herpes simplex virus 1 DNA in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 2002; 34(9): 1199–1205.
7. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed. New York: Churchill Livingstone 1995: 1330–1382.
8. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth F-A. Clinical MR Imaging. 2nd Ed. Berlin: Springer 2003: 138.
9. Shen RN, Thin RN. Human Herpes Virus Infection and its Complications. Virion 1993; 1(3): 1–8.
10. Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. Clinical relevance of polymerase chain reaction (PCR) assays and antigen-driven immunoblots for the diagnosis of neurological infectious diseases. Brain Res Bull 2003; 61(3): 299–308.
11. Taláb R, Zdráhal L, Resl M. Herpetická encefalitida. Česk Neurol Neurochir 1985; 48(3): 190–193.
12. Vachvanichsanong P, Patamasucon P, Malagon M, Moore ES. Acute renal failure in a child associated with acyclovir. Pediatr Nephrol 1995; 9(3): 346–347.
13. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. The Infectious Diseases Manual. 2nd Ed. Oxford: Blackwell Publishing 2003: 96–103.
14. Wilson WR, Sande MA. Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. New York: Lange / Mc Graw-Hill 2001: 65–84.
15. Young LY, Koda-Kimbe MA. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 4th Ed. Vancouver: Applied Therapeutics 1991: 1026–1029.

Poděkování:

Na tomto místě bychom rádi poděkovali panu MUDr. L. Paulasovi, ošetřujícímu lékaři z Kliniky dětské neurologie v Praze-Motole za spolupráci a informace o vývoji rekonvalescence u nemocné z druhé kazuistiky.