

*Teresa Woźniakowska-Gęsicka, Janusz Wendorff, Wiesława Wróblewska,  
Bogdana Rybus, Dorota Syncerek, Dorota Sokolowska, Maria Zubiel,  
Bożena Góraj, Barbara Juchniewicz*

## OPRYSZCZKOWE ZAPALENIE MÓZGU U DZIECI

Oddział Obserwacyjno-Izolacyjny Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Ordynator: dr n. med. *T. Woźniakowska-Gęsicka*

Oddział Neurologii Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Ordynator: dr n. med. *J. Wendorff*

Samodzielna Pracownia Tomografii Komputerowej

Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Kierownik: dr n. med. *Bożena Góraj*

*Przedstawiono przebieg kliniczny opryszczkowego zapalenia mózgu u 24 dzieci, zwracając uwagę na wartość badań pomocniczych w ustaleniu rozpoznania, oraz na znaczenie wczesnego leczenia przeciwwirusowego dla zapobiegania trwałym uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego.*

Opryszczkowe zapalenie mózgu (*Herpes Simplex Encephalitis* – HSE) stanowi 5–20% wszystkich zapaleń mózgu o etiologii wirusowej. Ocenia się, że częstość HSE wynosi 2–5 zachorowań na milion mieszkańców Europy i Ameryki Płn., z czego 1/3 to noworodki lub dzieci starsze, a 2/3 to dorośli. Ryzyko śmierci lub ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego jest 12-krotnie większe niż w przypadku innych wirusowych zapaleń mózgu. Przed zastosowaniem środków przeciwwirusowych śmiertelność wynosiła 70–90%, aktualnie szacuje się ją na 20–40%. Do niedawna zaledwie 10% chorych wracało do pełnego zdrowia, u pozostałych występowały różne powikłania, np. zmiany psychoorganiczne, zespoły otępienia i niedowładny połowicze (4,7).

Czynnikiem etiologicznym tej ciężkiej choroby jest wirus opryszczki zwykłej – *Herpes simplex* (HSV) z rodziny *Herpesviridae*. Wyróżnia się 2 typy wirusa: typ 1 – *herpes simplex labialis* i typ 2 – *virus herpes genitalis*. Między tymi typami istnieją różnice antygenowe, wykrywalne przy użyciu przeciwciał monoklonalnych (6).

Okolo 25% zapaleń mózgu wywołanych przez HSV to infekcje pierwotne, pozostałe mają charakter infekcji nawrotowych. Rokowanie pogarsza wczesny wiek dziecka, poniżej 1 roku życia zakażenie przybiera charakter uogólnionej ciężkiej choroby. Poza okresem noworodkowym chorobę częściej wywołuje typ 1 wirusa (4, 7, 22).

Celem pracy była analiza przebiegu klinicznego oraz następstw neuroinfekcji wywołanych przez *Herpes simplex* u dzieci.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 24 dzieci w wieku od 4 do 15 lat leczonych w Oddziale Obserwacyjno-Izolacyjnym i w Oddziale Neurologii Dziecięcej CZMP w latach 1992–1994. W analizowanej grupie było 15 chłopców i 9 dziewczynek.

Rozpoznanie neuroinfekcji wywołanej wirusem HSV ustalono na podstawie zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym o charakterze zapalenia limfocytarnego i kryteriów serologicznych – obecności przeciwciał dla HSV klasy IgM lub znamiennego wzrostu przeciwciał klasy IgG we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym, oznaczanych metodą immunoenzymatyczną Elisa.

U wszystkich dzieci dwukrotnie wykonano badania wirusologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi oraz posiewy kału i wydzieliny nosowo-gardłowej. Ponadto oceniano zmiany w zapisie EEG wykonanym w ostrym okresie i w 4 tygodniu choroby, a także obrazy z tomografii komputerowej. U 3 dzieci z powodu dużych trudności diagnostycznych wykonano badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego. Przeanalizowano przebieg kliniczny z uwzględnieniem zaburzeń świadomości, obecności dodatkowych zakażeń oraz następstw neuroinfekcji.

U wszystkich dzieci w pierwszej dobie hospitalizacji rozpoczęto leczenie Acyclovirem. Acyclovir stosowano w dawce 30 mg/kg m.c./dobę, średnio przez 10 dni. Równocześnie prowadzono antybiotykoterapię i leczenie objawowe.

## WYNIKI BADAŃ

Opryszczkowe zapalenie mózgu u większości analizowanych dzieci (75%) przebiegało jako ciężka uogólniona choroba. U 16 obserwowano 4–6-dniowy okres zwiastunów pod postacią gorączki, uogólnionego rozbicia, utraty apetytu, bólów głowy. U 5 dzieci występowały wolne stolce i wymioty. U 6 choroba rozpoczęła się od objawów neurologicznych.

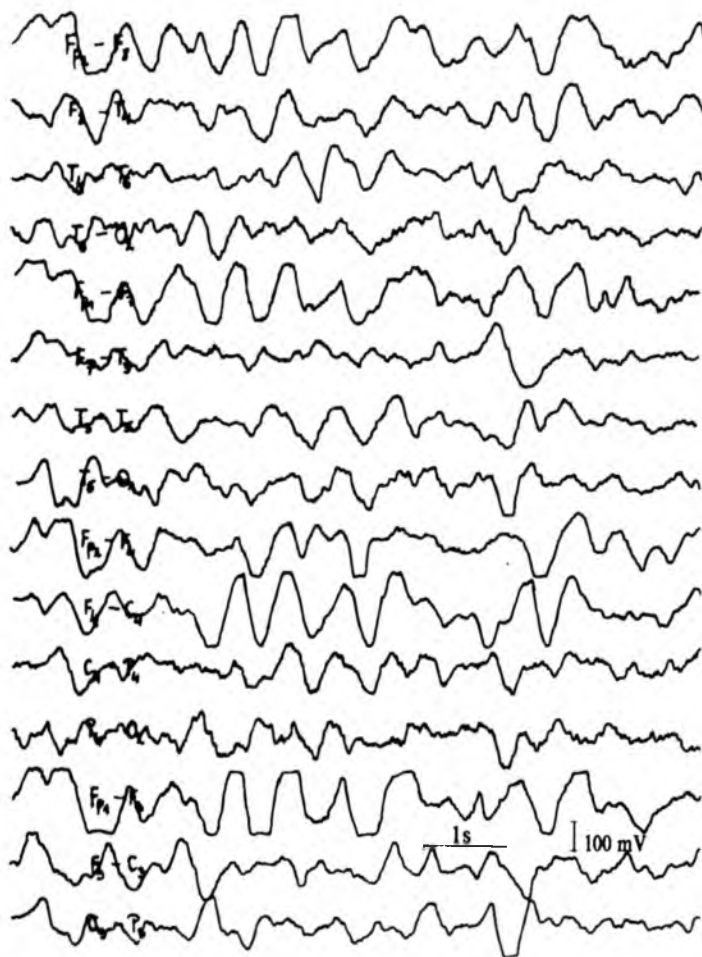
U wszystkich obserwowano stopniowo narastające zaburzenia świadomości, które u starszych dzieci miały charakter zaburzeń jakościowych. U 12 zaburzenia świadomości utrzymywały się przez okres 1–2 dni, u 9 przez 3–7 dni, a u 3 dzieci trwały ponad 7 dni. W analizowanej grupie u 18 dzieci występowały objawy rzekomoguzowe pod postacią drgawek, wymiotów i objawów ogniskowych, takich jak niedowład połowiczny lub asymetria w odruchach głębokich. U 8 stwierdzono obrzęk tarczy nerwów wzrokowych. Na uwagę zasługuje fakt, iż tylko u 6 dzieci wystąpiła opryszczka wargowa w przebiegu choroby.

W pierwszych dniach hospitalizacji u większości dzieci występowały oprócz objawów neurologicznych objawy ze strony układu wegetatywnego, głównie ślinotok, przyspieszona lub niemiaraowa czynność serca, wahania ciśnienia tętniczego krwi oraz zaburzenia oddychania. Ponadto u 16 stwierdzono objawy współistniejących zakażeń, najczęściej zapalenia płuc, zapalenia ucha środkowego i nosogardła.

W 4 przypadkach opryszczkowe zapalenie mózgu miało przebieg dwufazowy. Po okresie szybkiej poprawy, który wynosił od 3 do 5 dni, ponownie wystąpiły zaburzenia ze strony układu nerwowego, pod postacią jakościowych zaburzeń świadomości oraz ruchów mimowolnych. U tych dzieci leczenie Acyclovirem przedłużono do

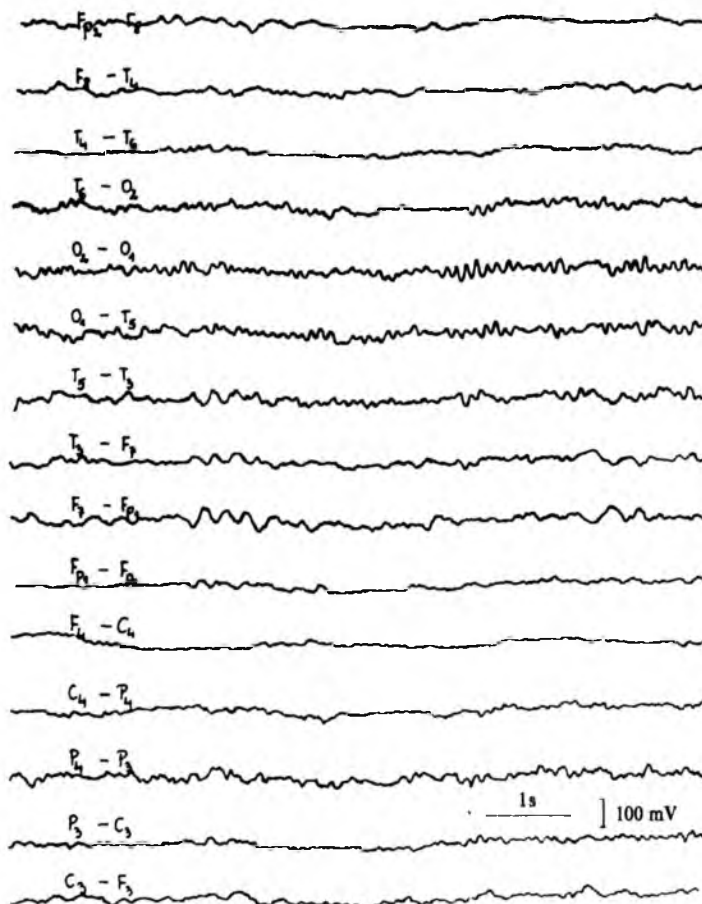
2 tygodni. U wszystkich dzieci wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Zmiany w płynie różniły się w zależności od czasu trwania choroby. U dzieci z nagłym początkiem choroby, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonane w pierwszym dniu hospitalizacji, wykazywało niewielką pleocytozę, zwykle jednojądrzastą, która narastała w czasie trwania procesu chorobowego. U dzieci przyjętych do szpitala między 6 a 9 dniem choroby, pierwsze badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazywało wysoką pleocytozę, u 3 sięgającą 2000 komórek/ml, która w ciągu 7 dni obniżyła się do wartości prawidłowych. Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym nie przekraczało 1200 mg/l. Poziomy glukozy i chlorków utrzymywały się w granicach prawidłowych.

E.J. 14. czuwanie



Ryc. 1. Badanie EEG dziewczynki E.J. przeprowadzone w 3 dobie opryszczkowego zapalenia mózgu wykazujące czynność wolną wysokonapięciowych fal delta nad prawą półkulą.

E.J. L. 12    badanie    (po 3-ech tygodniach)



Ryc. 2. Badanie EEG dziewczynki E.J. przeprowadzone w 4 tygodniu opryszczkowego zapalenia mózgu wykazujące znaczne obniżenie amplitudy zapisu elektroencefalograficznego nad prawą półkulą.

Badania immunoserologiczne wykonane w pierwszych dwóch dobach choroby wykazały obecność przeciwciał swoistych dla HSV klasy IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym u 2 dzieci. Przeciwciała anty-HSV klasy IgM we krwi stwierdzono u 9 dzieci. Znamiennej serokonwersję przeciwciał klasy IgG obserwowano w badaniach wykonanych po 2 tygodniach u 15 dzieci.

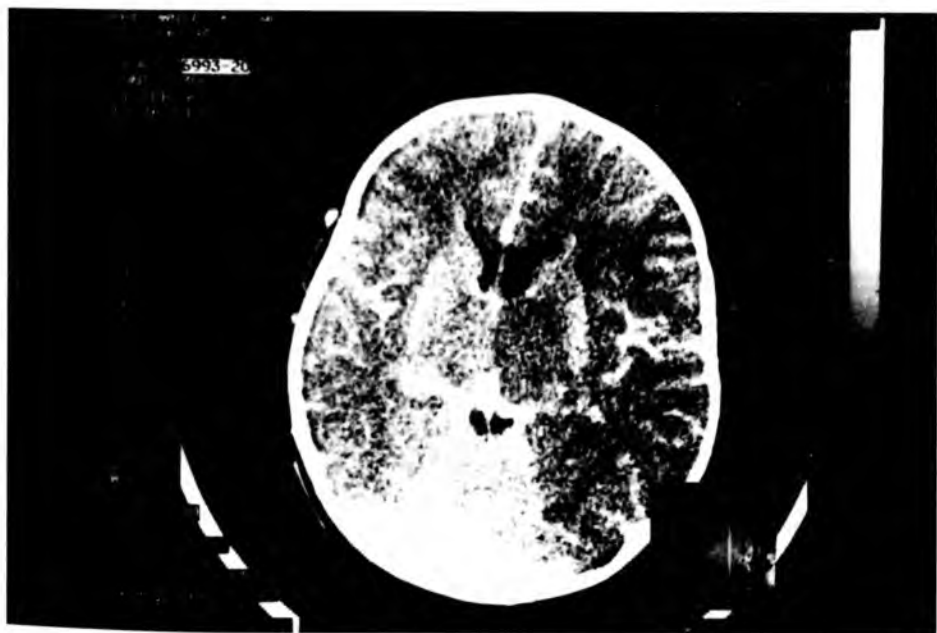
Badanie elektroencefalograficzne wykonane w ostrym okresie między 1 a 15 dniem choroby, wykazało znaczne zróżnicowanie czynności mózgu pod względem morfologicznym i wysokości amplitudy (tab. I). Obserwowano ogniskowe, pojedyncze fale theta oraz iglice z następowymi lub bez falami wolnymi, a także trwające średnio ok. 1,5 sek. wyładowania ogniskowe ostrych fal theta powtarzające się cyklicznie. U kilkorga dzieci

stwierdzono asymetryczną czynność wolną ograniczoną głównie do jednej półkuli. W kolejnych badaniach rejestrowano w tych przypadkach stopniowe obniżenie amplitudy czynności bioelektrycznej mózgu w tych obszarach, gdzie uprzednio występowały największe zmiany patologiczne (ryc. 1 i 2). Poprawie klinicznej odpowiadała poprawa w zapisie EEG. U 3 dzieci przyjętych z drgawkami, zapis po 6 miesiącach wykazywał cechy napadowości.

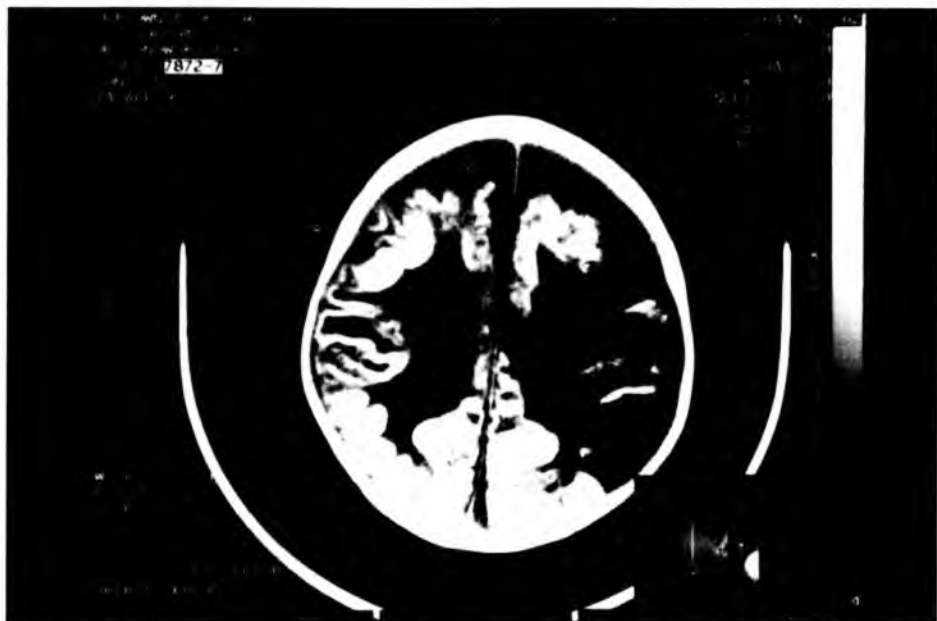
Tabela I. Zmiany w zapisie EEG u dzieci z opryszczkowym zapaleniem mózgu.

Rodzaj zmian	1-10 dzień	po 12 dniach
Cykliczne zmiany ogniskowe	6	—
Inne wyładowania napadowe (niecykliczne)	5	3
Bez czynności napadowej	13	21
Ogółem	24	24

Tomografia komputerowa wykonana w pierwszej dobie u 18 dzieci z objawami rzekomoguzowymi wykazała obrzęk tkanki mózgowej. W kilku przypadkach był on nasilony początkowo w jednej półkuli z następową martwicą tkanki mózgowej, głównie w okolicy skroniowo-ciemieniowej (ryc. 3 i 4). U 3 dzieci, u których badanie wykonano w 6 lub 7 dobie obserwowano ogniska hypodensyjne, głównie w płatach skroniowych.



Ryc. 3. KT mózgu chłopca J.A. w 2 dobie opryszczkowego zapalenia mózgu. Znacznego stopnia obrzęk nadnamiotowy toczący się w całej lewej półkuli oraz w mniejszym stopniu w prawej półkuli z wyłączeniem jąder podkorowych. Lewa komora przemieszczona w prawo.



Ryc. 4. KT mózgu chłopca J.A. w 8 tygodniu opryszczkowego zapalenia mózgu. Rozległa martwica tkanki mózgowej dotycząca głównie lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej.

W 2 przypadkach diagnostycznie wątpliwych, w których KT nie wykazało zmian, wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego. Już w 3 i 4 dniu choroby stwierdzono w tkance mózgowej obecność ognisk o podwyższonym sygnale.

Badanie wirusologiczne kału, wydzieliny nosowo-gardłowej i zmian skórnych nie wykazało obecności wirusa opryszczki.

Wszystkie analizowane dzieci przeżyły, jednakże u 8 stwierdzono późne powikłania o różnym charakterze i stopniu nasilenia. Po 6 miesiącach u 3 obserwowano napady epi, u 1 utrzymywał się niedowład spastyczny czterokończynowy, 4 demonstrowało encefalopatię i zaburzenia emocjonalne.

## OMÓWIENIE

Pomimo postępu wirusologii, immunologii i genetyki molekularnej w doniesieniach wielu autorów podkreśla się trudności we wczesnym rozpoznawaniu opryszczkowego zapalenia mózgu. Opryszczkowe zapalenie mózgu stanowi szczególny rodzaj zapalenia ze względu na predylekcję do zajęcia procesem zapalnym określonych struktur mózgu, głównie płatów skroniowych, a także płatów czołowych, a zwłaszcza okolicy orbitalnej. Zarówno to szczególne umiejscowienie, jak i skłonność do zmian krwotocznych mogą być powodem mniej typowych objawów klinicznych i trudności diagnostycznych. W odróżnieniu od zapaleń wywołanych przez inne wirusy, np. *Coxsackie*, w opryszczkowym zapaleniu mózgu na pierwszy plan wysuwają się objawy ogniskowe i one mogą kierować rozpoznanie na fałszywy trop (2, 9, 12, 14, 16).

W omawianej grupie dzieci u 7 choroba rozpoczęła się niedowładem połowicznym, a u 2 asymetrią w odruchach głębokich. W obrazie klinicznym dominowały zaburzenia świadomości, zachowania i drgawki. Rzadziej niż to opisywano w doniesieniach innych autorów występowały u naszych chorych bóle głowy i gorączka (9,20). Zmiany opryszczkowe obserwowano u 6 dzieci (25%). Według innych publikacji opryszczka towarzyszyła 15-20% przypadków opryszczkowego zapalenia mózgu (4, 5, 7, 11).

Tylko u 3 dzieci obserwowano przebieg dwufazowy, czego nie można utożsamiać ze zjawiskiem nawrotowości opisywanym przez innych autorów (1, 13, 21). Wydaje się, iż nawroty mogą występować u noworodków i wcześniaków w związku z zaburzeniami odporności humoralnej i komórkowej (5, 10, 13, 17).

Badania serologiczne, pomimo dużej specyficzności, mają ograniczone znaczenie diagnostyczne, ponieważ trwają zbyt długo i najczęściej dopiero dynamika odczynów serologicznych pozwala na ustalenie rozpoznania (3, 11, 20). Nie obserwuje się również zależności między wielkością odczynu serologicznego a przebiegiem klinicznym choroby i jej następstwami. Tymczasem wszyscy autorzy podkreślają rolę wczesnego włączenia leczenia przeciwwirusowego w zapobieganiu powikłaniom (4, 7, 21).

W dobie obecnej wykrywanie HSV-DNA metodą PCR jest najbardziej swoistym, szybkim i czułym sposobem wczesnego rozpoznawania infekcji wywołanych przez HSV (9, 13, 18). Jednak wartość badania ograniczona jest jego małą dostępnością.

W tej sytuacji w rozpoznawaniu opryszczkowego zapalenia mózgu szczególną rolę odgrywają badania neurofizjologiczne i neuroradiologiczne. W opryszczkowym zapaleniu mózgu w odróżnieniu od innych form klinicznych, zapisy EEG wykazują pewne charakterystyczne cechy mające znaczenie dla diagnostyki w początkowej fazie choroby (1, 8, 15, 23). U 6 naszych dzieci badanie EEG wykonane w pierwszych 2 dniach choroby wykazało cykliczne zmiany ogniskowe pozwalające podejrzewać zakażenie wywołane przez wirusa opryszczki. Periodyczna czynność bioelektryczna mózgu w naszych badaniach zanikała po 12-18 dniach choroby i nie pojawiała się w późniejszej fazie, nawet w przypadkach pogarszania stanu klinicznego. Podobne spostrzeżenia można znaleźć w doniesieniach innych autorów (8, 11). W naszych badaniach wykonanych po 6 miesiącach, tylko u 3 dzieci, które miały drgawki w ostrym okresie choroby, nadal utrzymywały się cechy napadowości w badaniu EEG. Kontrastuje to ze spostrzeżeniami innych autorów, którzy podają, że aż w 25% przypadków opryszczkowego zapalenia mózgu w zapisie EEG pojawiają się „cechy padaczkorodne”, które wyprzedzają występowanie napadów drgawek (15).

Ponadto w wielu publikacjach podkreśla się znaczenie badań z zastosowaniem tomografii komputerowej i jądrowego rezonansu magnetycznego (4, 7, 11, 16, 23). Z naszych doświadczeń wynika, że u większości dzieci w pierwszych dobach opryszczkowego zapalenia mózgu stwierdza się obrzęk tkanki mózgowej, który często może być asymetryczny. Charakterystyczne ogniska hypodensyjne można zaobserwować najwcześniej około 6 doby, co wskazuje na stosunkowo ograniczoną wartość badania KT we wczesnej fazie choroby dla rozpoznania etiologii zapalenia mózgu. Bardziej przydatnym, ale nadal mało dostępnym badaniem wydaje się być rezonans magnetyczny, pozwalający na wczesne wykrycie rozsianych lub wielogniskowych zmian niewidocznych w badaniu KT.

## WNIOSKI

1. Symptomatologia opryszczkowego zapalenia mózgu jest różnorodna i niespecyficzna.

2. Wczesne badanie EEG skojarzone z tomografią komputerową, rezonansem magnetycznym i obrazem klinicznym wytyczają właściwy kierunek diagnostyki i leczenia.

3. Wczesne włączenie leczenia przeciwwirusowego zmniejsza śmiertelność i ma decydujące znaczenie dla zapobiegania trwałym uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego.

*T. Woźniakowska-Gęsicka, J. Wendorff, W. Wróblewska, B. Rybus, D. Syncerek,  
D. Sokółowska, M. Zubiel, B. Góraj, B. Juchniewicz*

## HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS IN CHILDREN

## SUMMARY

Clinical course of Herpes Simplex Encephalitis were shown in this paper. 24 children in the age of 4 to 15 were treated at Polish Mother's Memorial Hospital in years 1992-1994. Value of EEG, CT scan, NMR were underlined in early diagnostic and casual treatment of diseases. All children from this analysis group survived, only 8 demonstrated late complications: epileptic attacks (3), spastic tetraparesis (1), encephalopathy and mental disturbances (1).

Positive results of treatment were connected with early diagnosis and early antiviral treatment which is very important in decreasing death rate and preventing permanent injury.

## PIŚMIENICTWO

1. *Cameron P.D., Wallace S.J., Munro J.*: *Debel. Med. Child Neurol.*, 1992, 34, 134.  
- 2. *Chmielewski J.* i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 1988, 29, 952. - 3. *Connelly B.L., Stanberry L.R.*: *Cur. Opin. Ped.*, 1995, 2, 7, 19. - 4. *Grzenda-Adamek L., Kruczevska M.* i wsp.: *Przeg. Ped.*, 1993, 23, 573.  
- 5. *Haddad J., Pierrat V., Langer B.*: *Ped.*, 1993, 48, 381. - 6. *Kańtoch M., Blaskovic D.*: *Wirusologia Lekarska, PZWL, Warszawa* 1991. - 7. *Kępa L.*: *Wiad. Lek.*, 1989, 8, 533. - 8. *Koślacz-Folga A.*: *Elektroencefalografia wieku rozwojowego, PZWL, Warszawa* 1980. - 9. *Kyllerman M.G., Herner S., Bergshrom T.B., Ekholm S.E.*: *Ped. Neurol.*, 1993, 5-6, 9, 227. - 10. *Majewski S.* i wsp.: *Przeg. Derm.*, 1983, 2, 107.

11. *Mikati M.A., Feraru E., Lombroso C.T.*: *Neurol.*, 1990, 40, 1433. - 12. *Nathwani D., Wood M.J.*: *Brit. J. Hosp. Med.*, 1993, 9, 50, 233. - 13. *Nicolaidou P., Iacovidon N., Youroukos S., Liacopoulou-Tsitsipi T., Kattamis C.*: *Eur. J. Ped.*, 1993, 152(9), 737. - 14. *Fierzchala K.* i wsp.: *Wiad. Lek.*, 1989, 3, 155. - 15. *Schauseil U., Harden A., Hoare R.D.*: *Eur. J. Ped.*, 1982, 138, 154. - 16. *Schlesinger Y., Buller R.S., Brunshom J.E.*: *J. Ped.*, 1995, 2, 126, 234. - 17. *Stanberry L.R., Floyd-Reising S.A., Connelly B.L.*: *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 3, 18, 401. - 18. *Troendle-Atkins J., Demmler G.J., Buffone G.J.*: *J. Ped.*, 1993, 9, 123, 376. - 19. *Uren E.C., Johnson P.D., Montanaro J., Gilbert G.L.*: *Ped. Infect. Dis.*, 1993, 12, 12, 1001. - 20. *Wang H.S., Huang S.C.*: *J. Child. Neurol.*, 1993, 10, 8, 378.

21. *Wang H.S., Kuo M.F., Huang S.C.*: *Ped. Neurol.*, 1994, 9, 341. - 22. *Whitley R.J.*: *Am. J. Med.*, 1988, 85, 61. - 23. *Whitley R.J.*: *Ped. Infect. Dis.*, J. 1994, 5, 13, 432.

Adres: Oddział Obserwacyjno-Isolacyjny CZMP  
93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289