

*Maria Hlebowicz, Tomasz Smiatacz, Maciej Michał Kowalik, Hanna Trocha*

## ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY WYSTĘPOWANIEM ZMIAN ZAPALNYCH W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM A ROKOWANIEM W OSTRYM WIRUSOWYM ZAPALENIU MÓZGU

Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Gdańsku  
P/o Kierownika Kliniki: Hanna Trocha

*Ostre wirusowe zapalenie mózgu przebiega z objawami uogólnionego lub ogniskowego uszkodzenia tkanki mózgowej, prowadząc niejednokrotnie do ciężkich, nierzadko trwałych powikłań neurologicznych. Zająciu tkanki mózgowej może towarzyszyć odczyn zapalny, o różnym stopniu nasilenia zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym. W pracy omówiono związek pomiędzy występowaniem tych zmian, a rokowaniem wczesnym i odległym w ostrym wirusowym zapaleniu mózgu.*

*Słowa kluczowe: zapalenie mózgu, zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, płyn mózgowo-rdzeniowy, rokowanie wczesne i odległe*

*Key words: encephalitis, meningoenkephalitis, cerebrospinal fluid, early and long term prognosis*

### WSTĘP

Ostre wirusowe zapalenie mózgu (OWZM) jest chorobą o nagłym początku i szybkim przebiegu klinicznym z objawami uogólnionego lub ogniskowego uszkodzenia struktur mózgu. Występuje ono w przebiegu lub po przebyciu infekcji wirusowej oraz jako izolowane zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR) w wirusowych zakażeniach układu nerwowego makroskopowo jest wodojasny i przejrzysty. W przypadku *encephalitis* w badaniu ogólnym PMR zmiany zapalne są niewielkie lub nie występują wcale; bardziej nasilone zmiany obserwuje się w przypadku *encephalomeningitis* czy *meningoenkephalitis* (1,2).

W pracy podjęto próbę oceny związku pomiędzy nasileniem zmian zapalnych w PMR a rokowaniem wczesnym i odległym w OWZM.

### PACJENCI I METODY

Analizą objęto dane dotyczące 99 pacjentów z rozpoznaniem ostrego wirusowego zapalenia mózgu, leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Gdańsku

w okresie od 01.01.1980 do 31.12.2002 roku. W grupie badanych było 37 kobiet (37% - w wieku od 6 do 71 lat, średnia wieku 32.6) oraz 62 mężczyzn (63% - w wieku od 4 do 54 lat, średnia wieku 26.9).

Wczesny okres choroby oceniano na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji klinicznej. Analizowano dane z wywiadu, badania przedmiotowego, wyników badań: płynu mózgowo-rdzeniowego, neuroobrazujących (TK i/lub MRI), EEG, badań hematologicznych, biochemicznych, immunologicznych, serologicznych oraz konsultacji specjalistycznych. Wykluczono przypadki wątpliwe, w których można było podejrzewać inną niż wirusowa etiologię ostro występujących zaburzeń w centralnym układzie nerwowym (CUN) np. naczyniową, nowotworową, metaboliczną, w przebiegu choroby psychicznej, układowej czy stwardnienia rozsianego (SM) itp.

Odległe następstwa OWZM oceniano badaniem ankietowym, wyłączając osoby zmarłe (7 chorych), w okresie od 0,2 do 22,9 roku (średnia 7,6) po wypisie ze szpitala.

Dla celów porównawczych pacjentów z OWZM podzielono na 2 grupy:

Grupa I: Pacjenci z OWZM bez towarzyszących zmian zapalnych w PMR (cytoza w PMR  $\leq 10$  komórek/mm<sup>3</sup>).

Grupa II: Pacjenci z OWZM i towarzyszącym odczynem zapalnym ze strony opon mózgowo-rdzeniowych (cytoza  $> 10$  komórek/mm<sup>3</sup>).

Klasyfikację zaburzeń świadomości przeprowadzono na podstawie podziału jakościowych i ilościowych zaburzeń świadomości autorstwa A. Bilikiewicza [3].

W ocenie zejścia choroby w dniu wypisu ze szpitala zastosowano trójstopniową skalę:

0 - Zejście bez powikłań (pełne wyleczenie).

1 - Trwałe następstwa choroby:

1A - dyskretnie nasilone objawy psychiatryczne i/lub neurologiczne lub inne dolegliwości nie wymagające zmiany dotychczasowego trybu życia,

1B - średnio nasilone objawy i dolegliwości zgłaszane przez pacjentów, wymagające zmiany dotychczasowego trybu życia, jednak z zachowaniem pełnej samodzielności w zakresie czynności życia codziennego,

1C - dużego stopnia objawy i dolegliwości uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie bez pomocy osób trzecich.

2 - Zgon.

Odległe następstwa OWZM oceniano badaniem ankietowym, które obejmowało ocenę jakości życia pacjentów po przebyciu OWZM, m.in.: występowanie zawrotów głowy, napadów padaczkowych, zaburzeń pamięci. Zastosowano nieznacznie zmodyfikowaną trójstopniową skalę:

0 - Choroba nie miała wpływu na dalsze życie pacjenta.

1 - Choroba pozostawiła trwałe następstwa:

1A - Dyskretnie nasilone dolegliwości zgłaszane przez chorych, nie wymagające zmiany trybu życia w porównaniu do okresu sprzed choroby.

1B - Średnio nasilone objawy zgłaszane przez pacjentów, wymagana była zmiana trybu życia, z zachowaniem pełnej samodzielności w zakresie czynności życia codziennego.

1C - Dużego stopnia objawy i dolegliwości uniemożliwiające funkcjonowanie bez pomocy osób trzecich;

2 - Zgon.

Etiologię OWZM udało się określić w 34 przypadkach (34%). W 8- etiologię ustalono wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego: ospa wietrzna- 4, półpasiec-2, odra-1, świnka-1. W pozostałych 26 przypadkach etiologię ustalono na podstawie badań serologicznych krwi i/lub płynu mózgowo-rdzeniowego: wirus opryszczki zwykłej - u 12, różyczka - u 4, enterowirusy - u 4, wirus cytomegalii (CMV) - u 1, grypa A – u 1, grypa B – u 1, paragrypa typ 3 - u 1; na podstawie badań serologicznych i hodowli wirusa z kału - ECHO typ 11- u 1; w oparciu o hodowlę wirusa z PMR (*Coxsackie* typ 5) - u 1 chorego.

Obliczenia statystyczne wykonywano w programie Microsoft Excell 2000, EPI – INFO 6.04 b oraz Statistica 6.0.

## WYNIKI

W przedstawionej grupie 99 pacjentów u 36 osób (36%) nie stwierdzono wzrostu cytozy w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego na początku choroby. U pozostałych chorych (64%) obserwowano wzrost cytozy od 6 do 1920 komórek/mm<sup>3</sup> - średnio 203 komórki/mm<sup>3</sup>. W rozmazie stwierdzano od 16 do 100 % limfocytów. Wzrost poziomu białka w PMR obserwowano u 62 pacjentów (średnia 101 mg/dl). Jedynie u 1 pacjenta stężenie glukozy było poniżej dolnej granicy normy (32mg/dl).

Pozostałe szczegółowe wyniki, w zależności od występowania zmian zapalnych w PMR, przedstawiono w tabeli I.

Przy wypisie wśród trwałych łagodnych następstw (10 pacjentów) występowały dyskretnie nasilone objawy lub dolegliwości, takie jak: bóle głowy, niedowład ośrodkowy n. VII, objawy piramidowe, niedowład połowiczny, niedowład kończyny górnej oraz inne objawy: oczopląs, nierówność szpar powiekowych, anizokoria. Objawami o średnim nasileniu (18 chorych) były: niedowład 4-kończynowy, niedowład połowiczny, niedowład kończyn dolnych, niedowład kończyny górnej, zaburzenia psychiczne (organiczne zaburzenia osobowości i zachowania, charakteropatia, encefalopatia), niedowład n. VII, padaczka pozapalna, zespół mózdkowy, afazja, niedowład n. III, bóle głowy.

Wystąpiły powikłania neurologiczne lub psychiczne w postaci: obustronnej ślepoty korowej, niedowładu 4-kończynowego, niedowładu połowicznego, niedowładu n. VII, uogólnionej adynamii mięśniowej, porażenia kończyn dolnych, ilościowych zaburzeń świadomości - łącznie u 4 chorych.

Zmarło 7 pacjentów, 3 kobiety i 4 mężczyzn w wieku od 6 do 51 lat (średnia 29.3), w czasie od 6 do 154 dni (średnia 46.6) od przyjęcia do Kliniki. U 3 chorych prawdopodobnym mechanizmem zgonu było wklinowanie migdałków mózdku do otworu potylicznego, u 2 - obustronne ropne zapalenie płuc, u 1- przetrwały stan odmóżdzeniowy, u 1- obturacja dróg oddechowych.

Otrzymano 60 odpowiedzi na 92 wysłane ankiety (65,2%). Ustalono, że: choroba nie miała wpływu na dalsze życie – u 22 osób, pozostawiła trwałe następstwa – u 36, zgon wystąpił – u 2 kolejnych pacjentek (u jednej - po około miesiącu, u drugiej – po 19 miesiącach od wypisu ze szpitala; przyczyny zgonów związane były z zachorowaniem na OWZM). Żyjący pacjenci najczęściej skarżyli się na: kłopoty z pamięcią – 24 osoby, napady padaczkowe – 9 osób, bóle głowy – 7 osób, charakteropatię – 5 osób, zawroty głowy – 2, afazję amnestyczną – 2; 34% osób uważało, że choroba wywarła istotny wpływ na ich życie; 9%

osób w związku z przebytych OWZM musiało zmienić pracę lub szkołę, a 19% ankietowanych pacjentów z powodu powikłań po OWZM przeszło na rentę.

## DYSKUSJA

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w przypadku jednoczesnego wystąpienia gorączki i objawów ze strony CUN ma na celu przede wszystkim wykluczenie ropnego lub gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i ewentualne potwierdzenie rozpoznania zapalenia mózgu czy mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. Prawidłowy wynik badania PMR wyklucza zapalenie opon o etiologii bakteryjnej czy gruźliczej, nie wyklucza natomiast procesu zapalnego mózgu o etiologii wirusowej. W przypadkach izolowanego zapalenia mózgu PMR jest zwykle prawidłowy. Jeśli zapaleniu mózgu towarzyszy zapalenie opon, można stwierdzić wzrost cytozy (od kilku do kilkuset komórek w mm<sup>3</sup>) ze znaczną przewagą komórek jednojądrowych (w najwcześniejszym okresie choroby mogą to być komórki wielojądrowe) oraz nieco podwyższony poziom białka. Stężenie glukozy jest zwykle prawidłowe (4), niekiedy obserwuje się nieznaczne jego zmniejszenie (5,6). W niektórych przypadkach stwierdza się występowanie w PMR pojedynczych krwinek czerwonych, zwłaszcza w zapaleniu o etiologii opryszczkowej, jednak ich obecność nie jest patognomoniczna dla zapalenia mózgu (4,5).

W danych z piśmiennictwa, osoby z OWZM bez zmian zapalnych w PMR stanowią pewien odsetek przypadków (od 9 – 31%). Wg *Iff* i wsp. w analizowanej przez niego grupie 80 chorych z OWZM u 9% pacjentów PMR był prawidłowy (7). Wg *Kępy*, u 19% pacjentów nie stwierdzono zmian zapalnych w PMR (8). *Kennard i Swash* analizując dane o 60 chorych z OWZM podzielili ich na 3 grupy, w zależności od potwierdzonej etiologii: grupę 1 – o potwierdzonym rozpoznaniu, grupę 2 – o prawdopodobnym rozpoznaniu, grupę 3 – przyzakażne OWZM. W poszczególnych grupach odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono zmian zapalnych w PMR wynosił odpowiednio: 8%, 31% i 5% [9].

Rokowanie w OWZM jest poważne. *Koskiniemi* i wsp. w grupie 191 chorych stwierdzili: pełne wyleczenie u 51%, trwałe następstwa choroby: lekkie u 20%, średnio-ciężkie i ciężkie u 23%; zgon nastąpił u 6% (10). *Kępa* w analizowanej przez siebie grupie 42 chorych u 64% obserwował pełne wyleczenie, powikłania wystąpiły u 19%, a zgon u 17% (8). *Iff* i wsp. Analizując dane o grupie dzieci z OWZM w 3 miesiącu po zachorowaniu stwierdzili, że: u 5% nastąpił zgon, u 59% doszło do pełnego wyleczenia bez powikłań, u 36% wystąpiły trwałe następstwa choroby: u 18% lekkie (ból głowy, porażenie mózgowie, ataksja, niewielkiego stopnia trudności w nauce), u 8% średnio-ciężkie (napady padaczkowe częściowe, średniego stopnia mózgowie porażenie - niedowład połowiczny, średniego stopnia zaburzenia w nauce), u 10% ciężkie (masywne porażenie mózgowie z tetraparezą, zaburzenia choreoatetotyczne) (7). *Rantalaiho* i wsp. w grupie 322 pacjentów, oceniając następstwa choroby po miesiącu od wystąpienia objawów OWZM, stwierdzili u 56% chorych ustąpienie choroby bez powikłań, w 11% przypadków pacjenci byli jeszcze w trakcie leczenia i następstwa choroby nie były znane, u 27% rozpoznali trwałe następstwa choroby, u 6% chorych wystąpił zgon (11).

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy są zbliżone do cytowanych powyżej doniesień pod względem oceny rokowania, jednak w przedstawionym materiale stosunkowo częściej nie obserwowano zmian zapalnych w PMR. Obecność odczynu ze strony opon mózgowo-rdzeniowych towarzyszącego OWZM potwierdza infekcyjny charakter zmian w CUN.

Tabela I: Porównanie przebiegu klinicznego oraz odległych następstw OWZM w zależności od występowania zmian zapalnych w PMR

Tabel I: Comparison of clinical course of AVE according to inflammatory changes revealed in CSF

Oceniane parametry	Ogółem	Grupa I (cytoza ≤10/mm <sup>3</sup> )	Grupa II (cytoza >10/mm <sup>3</sup> )	Znamienność statystyczna	Uwagi
Liczebność w grupach	99	40	59	---	---
Kobiety	37	17	20	n.s.	---
Mężczyźni	62	23	39		
Średnia wieku (w latach)	29,1	30,2	28,3	n.s.	---
Gorączka	80	26	54	p=0,001	Podwyższona temperatura częstsza w grupie II
Zaburzenia świadomości	87	37	50	n.s.	Brak istotnych różnic w częstości występowania wszystkich zaburzeń świadomości; jednak głębokie zaburzenia świadomości częściej występowały w grupie I
- ogółem	25	16	9	p=0,011	
- śpiączka	58	24	34	n.s.	---
Częstość występowania infekcji poprzedzającej OWZM	19	6	13	n.s.	---
Częstość występowania poszczególnych objawów neurologicznych m.in.:	44	18	26	n.s.	
- zespół mózdkowy	22	11	11	n.s.	
- niedowład nn. czaszkowych	2	1	1	n.s.	
- niedowład połowiczny	5	2	3	n.s.	
- niedowład kończyn dolnych	49	25	24	n.s.	
Częstość występowania napadów padaczkowych w trakcie choroby, w tym:	42	23	19	p=0,0219	W grupie I statystycznie częściej występowały napady padaczkowe w pierwszych dniach choroby
- na początku OWZM	24	12	12	n.s.	
- w trakcie hospitalizacji	12	6	6	n.s.	---
Częstość występowania zaburzeń krążenia	19	12	7	p=0,0468	Zaburzenia oddechu częstsze w grupie I
Częstość występowania zaburzeń oddechu					

Etiologia - częstość występowania wirusów <i>Herpes</i> (HSV i VZV)	17	3	14	p=0,0293	Jako czynnik etiologiczny wirusy <i>Herpes simplex</i> częściej występowały w grupie II
Zejście choroby przy wypisie: - 0 (pomysłne) - 1+2 (niepomysłne - trwałe następstwa i zgony) - 2 (zgony)	60 39 7	17 23 5	43 16 2	p= 0,0047 n.s	Niepomysłne zejście choroby częściej występowało w grupie osób bez zmian zapalnych w PMR
Odległe następstwa OWZM (ankieta) - 0 (bez następstw) - 1+2 (trwałe następstwa i zgony)	22 38	6 20	16 18	n.s.	Wyniki badania ankietowego
Padaczka pozapalna	12	10	2	p=0,0035	Padaczka pozapalna częstsza w grupie I

n.s. - różnica nieznamienna statystycznie

Najwięcej kontrowersji i niepokoju budzą przypadki OWZM przebiegające bez uchwytnych zmian zapalnych w PMR. Wymagają one szczególnie wnikliwej i dokładnej diagnostyki różnicowej. W niniejszej pracy podjęto próbę porównania chorych z izolowanym *encephalitis* i *encephalomeningitis*. W grupie osób bez zmian zapalnych w PMR statystycznie znamienne częściej ( $p < 0,05$ ) występowały głębokie zaburzenia świadomości (śpiączka), napady padaczkowe w pierwszych dniach choroby, zaburzenia oddechu, niepomyślne zejście choroby oraz padaczka.

Natomiast w grupie pacjentów ze zmianami zapalnym w PMR statystycznie znamienne częściej stwierdzono występowanie gorączki oraz zapalenia mózgu wywołanego przez wirusy *Herpes*.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy obu porównywanymi grupami pod względem wieku, płci, występowania poszczególnych objawów neurologicznych, zaburzeń w układzie krążenia, występowania zakażenia poprzedzającego OWZM, a także w zakresie odległych następstw ocenianych badaniem ankietowym.

W dostępnych doniesieniach literaturowych nie przeprowadzono analogicznego porównania. Jedynie *Iffi* i wsp. w grupie analizowanych 80 szwajcarskich dzieci z OWZM zawarli opinię, że wartość cytozy w PMR nie miała związku z niepomyślnym zejściem choroby (7). Przedstawione wyniki mogą mieć praktyczne znaczenie w diagnostyce różnicowej i ocenie rokowania w OWZM.

## WNIOSKI

1. W przebiegu OWZM pełne wyzdrowienie obserwowano u 61% pacjentów, u 32% wystąpiły trwale następstwa choroby, w 7% przypadków nastąpił zgon.
2. Pacjenci z OWZM bez istotnych zmian zapalnych w PMR cechowali się cięższym przebiegiem klinicznym i gorszym rokowaniem, a w szczególności częściej stwierdzano u nich występowanie: ciężkich zaburzeń świadomości, napadów padaczkowych w pierwszych dniach choroby, zaburzeń oddechu, niepomyślne zejście choroby oraz padaczkę pozapalną.

*M Hlebowicz, T Smiatacz, MM Kowalik, H Trocha*

## RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATORY CHANGES REVEALED IN CEREBROSPINAL FLUID AND PROGNOSIS IN ACUTE VIRAL ENCEPHALITIS

### SUMMARY

**OBJECTIVE** – to assess the relationship between inflammatory changes in cerebrospinal fluid (CSF) and prognosis in patients with acute viral encephalitis (AVE).

**PATIENTS and METHODS** – retrospective medical records analysis of 99 cases of AVE, 37 females and 62 males, age 4-71. Patients were assigned to 2 subgroups: group I – without inflammatory changes in CSF (cytosis  $\leq 10/\text{mm}^3$  – 40 cases) and group II – with detectable abnormalities in CSF (cytosis  $>10/\text{mm}^3$  – 59 cases). Long term prognosis and unfavorable outcome were assessed at the moment of discharge from hospital and with a use of questionnaire sent to patients and were described as: 0 – complete recovery, 1 – long-term disabilities, 2 – death.

MAIN OBSERVATIONS - among 99 patients with acute viral encephalitis complete recovery was observed in 61% of cases, in 32% the disease resulted in long term consequences and disabilities and 7% died from reasons related to encephalitis.

RESULTS – patients without inflammatory changes in CSF statistically significantly ( $p < 0,05$ ) more frequently suffered from coma, early epileptic episodes, respiratory disorders, unfavorable outcome and epilepsy. In a group II statistically significantly more often fever and *Herpes simplex* etiology were observed.

CONCLUSIONS: 1. Among 99 patients in 32% AVE resulted in long-term (subtle as well as severe) disabilities and 7% died from reasons related to AVE.

2. Patients without inflammatory abnormalities in CSF tended to have more severe clinical course and worse prognosis than those with detectable increase of CSF cytosis ( $>10$  cells/mm<sup>3</sup>).

## PIŚMIENNICTWO

1. Greenlee J E. Cerebrospinal fluid in central nervous system infections. W: Scheld W.M, Whitley R.J, Durack D.T. (Red.) Infections of the central nervous system. New York: Raven Press 1991:861-885.
2. Griffin D.E. Encephalitis, myelitis and neuritis. W: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R. (Red.) Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone 1996, 66: 874-880.
3. Bilikiewicz A. Zaburzenia świadomości. W: Bilikiewicz A. (Red). Psychiatria- podręcznik dla studentów medycyny. Warszawa : PZWL 2001: 101-106.
4. Domżał T. Ostre choroby wirusowe. W: Wald I, Członkowska A. (Red.) Neurologia kliniczna. PZWL Warszawa : PZWL 1987: 185- 221.
5. Kucharska-Demczuk K. Odczyny komórkowe płynu mózgowo-rdzeniowego w chorobach neuroinfekcyjnych. W: Atlas cytologiczny płynu mózgowo rdzeniowego. J. Kulczycki (Red). PZWL Warszawa : PZWL 1988:63-122.
6. Przyjałkowski W, Lipowski D. Diagnostyka chorób zapalnych ośrodkowego układu nerwowego. Terapia 1998; 7: 9-15.
7. Iff T, Donati F, Vassella F, i in. Acute encephalitis in Swiss children: Aetiology and outcome. Eur J Pediatr Neurol 1998; 2: 233-237.
8. Kępa L. Wirusowe zapalenie mózgu - obserwacje własne. Pol Tyg Lek 1994; 20-22: 480-483.
9. Kennard Ch, Swash M. Acute viral encephalitis. Its diagnosis and outcome. Brain 1981; 104: 129-148.
10. Koskiniemi M, Manninen V, Vaheri A, i in. Acute encephalitis. Acta Med Scand 1981; 209:115-120.
11. Rantalaiho T, Färkkilä M, Vaheri A, i in. Acute encephalitis from 1967 to 1991. J Neurol Sciences 2001; 184: 169-177.

Otrzymano: 16.11.2006 r.

### Adres autora:

Dr med. Maria Hlebowicz  
Klinika Chorób Zakaźnych, Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul.Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk  
e-mail: mhleb@amg.gda.pl