

ZNAČAJ UZRASTA BOLESNIKA U TOKU AKUTNOG VIRUSNOG ENCEFALITISA I ODNOS PREMA TOKU I ISHODU BOLESTI

Ljiljana Nešić, Predrag Čanović, Olgica Gajović, Zoran Todorović
Infektivna klinika, Klinički centar Kragujevac

IMPORTANCE OF PATIENTS' AGE IN THE COURSE OF ACUTE ENCEPHALITIS AND RELATION TO THE COURSE AND OUTCOME OF THE ILLNESS

Ljiljana Nesic, Predrag Canovic, Olgica Gajovic, Zoran Todorovic
Clinic of Infectious Disease
Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Akutni virusni encefalitis je teška bolest nepredvidivog nastanka, toka i neizvesnog ishoda sa mogućim posledicama trajnijeg ili trajnog karaktera. U ovom radu je obrađena grupa od 63 bolesnika različite životnog doba. Starosna struktura ispitanih pacijenata kretala se od 14 do 70 godina. Bolesnici su prema uzrastu razvrstani u 4 grupe. Prvu grupu čine bolesnici uzrasta ispod 25 godina, i njih je bilo najviše. Druga grupa je uzrasta od 26 do 45 godina, treća uzrasta od 46 do 65 godina, a četvrtu su činile osobe starije od 65 godina. Etiološka dijagnoza utvrđena je kod 26 (41,27%) pacijenata. U ovom istraživanju cilj je bio da se utvrdi kako godine starosti bolesnika utiču na tok i ishod bolesti. Utvrdili smo da pacijenti mlađi od 25 godina imaju povoljniju prognozu za izlječenje bez sekvela. Sa starošću bolesnika raste i broj bolesnika sa sekvelama, kao i broj umrlih. Na takav ishod bolesti utiču, pre svega, postojanje nekih hroničnih oboljenja (dijabetes melitus, hronični alkoholizam); pneumonije sa čestim bronhitisima. Ispitivanjem je dokazano da tok i ishod akutnih virusnih encefalitisa ne zavise značajno od etiologije.

Cljučne reči: virusni encefalitis, uzrast, etiologija, tok, ishod.

ABSTRACT

Acute viral encephalitis is a severe disease of an unpredictable occurrence and course and an uncertain outcome. It also carries a possibility of long-term or perhaps permanent sequelae. In this study, we have processed 63 patients of different age suffering from this disease. The patients were between 14 and 70 years old. According to their age, the patients were divided into four groups. The first group included patients under 26 years of age, and that group was the largest one. The second group was composed of patients between 26 and 45 years of age, the third group consisted of patients between 46 and 65 years of age and the fourth group included patients older than 65 years of age. In 26 of these patients an aetiological diagnosis was established, that is, an explicit cause of the disease was determined in 41,27% of the treated patients. The objective of this study was to determine the ways in which patients' age affected the course and outcome of the disease. We have concluded that the patients under 25 years of age have a better chance of recovering without any sequelae. We have also discovered that the older the patient is, the better his chances are for a recovery but the probability of sequelae occurring and the lethal outcome also rise. Such outcome of this illness is attributed to the fact that some of the elderly patients suffered from: chronic diseases (such as diabetes mellitus, chronic alcoholism, recovering from operations of the previously existing aneurysms); pneumonias and reoccurring bronchitises; toxo-infectious deliriums during the course of the disease that contributed to the healing process of the patients with sequelae but also increased the number of lethal outcomes. The aetiological examination that took place, did not influence the course or outcome of the disease.

Key words: viral encephalitis, age, aetiological diagnosis, course, outcome.

UVOD

Akutni virusni encefalitis (AVE) je infektivna bolest, koja se odlikuje naglim početkom, teškom

kliničkom slikom i neizvesnim ishodom. Otuda ova bolest predstavlja težak klinički problem.

AVE zaokuplja pažnju, pre svega infektologa a potom i neurologa, pedijataru, psihijataru, neurohirur-

ga, koji sa raličitih aspekata učestvuju u rešavanju ovog problema. Otuda mnogo pitanja vezanih za ovu bolest na koje infektolog treba da odgovori. To su, pre svega, pitanja vezana za etiologiju, patogenezu, dijagnozu i ishod bolesti.

Već sam dramatični početak bolesti ukazuje na tešku bolest, koja može da ima nepovoljan tok i da se završi smrtno. U slučaju izlečenja, pitanje je da li će to biti potpuni oporavak ili će nastati posledice, koje se zapažaju odmah ili se javljaju u kasnijem toku oporavka.

Srećom, AVE ipak ima najčešće povoljan tok koji se završava ozdravljenjem bez posledica. Ako nastanu posledice, one mogu biti diskretne, blage, a ponekad i vrlo teške.

AVE je složen zdravstveni problem za čije je razumevanje potrebno poznavanje svih kliničkih manifestacija bolesti, faktora koji dominantno određuju tok bolesti i pojavu sekvela. U prvom redu je to stanje svesti, njegovo trajanje, konvulzije, njihova učestalost, kao i promene u EEG-u. Zatim, zahteva se dobro poznavanje svih faznih mehanizama na relaciji virus - domaćin.

Ono što ohrabruje je činjenica da oštećeni mozak u izvesnoj meri može da sabere svoje snage, nadoknadi nedostatke, obnovi svoje funkcije i uspostavi nove. Posledice AVE-a možemo očekivati češće nego što pretpostavljamo. Zato se postavlja pitanje: da li svaki virusni encefalitis mora ostaviti posledice? Da li postoje neki pokazatelji u kliničkom toku, koji nam mogu ukazati kakav će tok bolesti biti? U kojoj meri krajnji ishod zavisi od uzrasta, stanja svesti pri prijemu i njegovog daljeg pogoršanja i prethodnih moždanih oštećenja?

Tri su bitne karakteristike koje izdvajaju AVE od drugih virusnih oboljenja:

1. težina i dramatičnost kliničke slike,
2. vitalna ugroženost i mogućnost smrtnog ishoda, i
3. oporavak sa mogućim teškim posledicama.

Praktično, ishod bolesti može biti povoljan sa ozdravljenjem bez manifestnih sekvela, ozdravljenje sa sekvelama (koje se prezentuju u vidu hroničnog bolesnog stanja), a može da se završi i smrtno (6).

Mnoge istraživačke studije daju podatke da u svetu 40 - 60% slučajeva AVE ostaje etiološki neidentifikovano. Danas je i kod nas, u tom pogledu, situacija mnogo bolja. Etiološki, AVE se utvrđuje i do 60% (10).

Pri postavljanju dijagnoze AVE treba isključiti mnoga klinički slična oboljenja. Virusološku prirodu bolesti treba dokazati izolacijom virusa ili serološkim reakcijama. Poznavanje epidemioloških karakteristika virusa u jednom kraju značajno je zbog etiološke dijag-

noze bolesti, bilo da se ona javlja u vidu epidemija ili sporadično. Ispitivanje vrste i nivoa antitela ukazuje na izloženosti populacije i mogućnostima oboljevanja zdravih ljudi. U našoj zemlji godišnje se prijavi oko 100 slučajeva virusnog encefalitisa.

Oboljevanja od AVE su češća kod dece i kod osoba koje u svojoj anamnezi imaju podatke o raznim hroničnim bolestima, naročito o prethodnim bolestima CNS-a, ili povredama glave (14). Iako dobro zaštićen, mozak je veoma osetljiv na razne infektivne agense. Defekti celularnog imuniteta, bilo stečenog ili kongenitalnog porekla, mogu lakše dovesti do infekcija CNS-a. Upotreba lekova, koji izazivaju supresiju imunskog sistema, takođe doprinosi nastanku infekcija CNS-a, naročito oportunističkih (1).

Virusni encefalitis najčešće nastaje naglo, mada može da prati virusne infekcije ili da se javi kao komplikacija vakcinacije virusnim vakcinama. Klinički se ispoljava u vidu glavobolje, povraćanja i poremećaja svesti, usporenog i nerazumljivog govora, uznemirenosti i pospanosti. Ipak, brižljiva ispitivanja pokazuju da se oboleli pre pojave glavobolje i poremećaja svesti žalio na uznemirenost, nesanicu, psihički zamor, preosetljivost, smetnje koncentracije i poremećaja raspoloženja.

U razvijenoj kliničkoj slici dominantne smetnje su najčešće jaka, difuzna glavobolja, ukočen vrat, otežan govor, nesiguran - teturav hod, slabost ili oduzetost ekstremiteta (hemipareza, hemiplegija), pojava konvulzija, bilo fokalnih bilo generalizovanih, i smetnje u kontroli sfinktera.

Veoma su česti patološki nalazi na kranijalnim nervima. Naročito su zahvaćeni III, IV, VII, IX, X i XII kranijalni nerv.

Ishod AVE može biti:

1. Ozdravljenje,
2. Smrtni ishod,
3. Oporavak s posledicama.

MATERIJAL I METODE

Ovo ispitivanje je bilo zasnovano na retrogradnoj analizi medicinske dokumentacije 63 bolesnika koji su lečeni od AVE u Institutu za infektivne i tropske bolesti u Beogradu i Infektivnoj klinici KC-a Kragujevac.

U metodskom pogledu ova istraživanja su realizovana kao retrogradna klinička, neurološka, psihijatrijska, psihička i elektroencefalografska ispitivanja.

Istraživački uzorak je formiran od 63 bolesnika oba pola, uzrasta od 14 do 70 godina. Završna dijagnoza svih bolesnika je bila "encephalitis acuta". Dijagnoza se

zasnivala na kliničkim, virusološkim i elektroencefalografskim kriterijumima.

Izvor informacija:

1. Biografski podaci, na osnovu istorija bolesti, auto- i heteroanamnestičkih podataka;
2. Objektivni neurološki, somatski i psihijatrijski nalazi;
3. Elektroencefalografski nalazi u toku bolesti i na kontrolnim pregledima;
4. Pregled cerebrospinalne tečnosti;
5. Pregled kompjuterizovanom tomografijom mozga (CT).

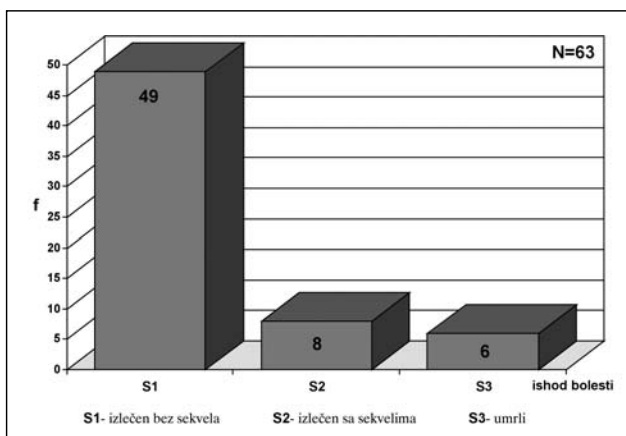
CILJ RADA:

Cilj rada je bio da se ustanovi kako životno doba bolesnika utiče na:

1. Učestalost i nastanak oboljevanja od akutnog virusnog encefalitisa,
2. Težinu i tok bolesti.
3. Na nastanak sekvela i njihovu težinu.

REZULTATI RADA

U ovom istraživačkom uzorku obrađena su 63 bolesnika životnog doba od 14-70 godina koji su lečeni u Infektivnoj klinici KC Kragujevac pod dijagnozom Encephalitis acuta. Kakav je bio ishod bolesti kod naših bolesnika prikazano je na Histogramu 1.



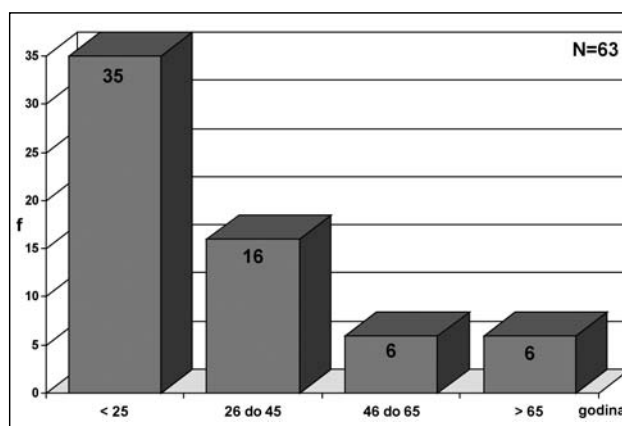
Histogram 1. Ishod bolesti kod 63 bolesnika lečenih od akutnog virusnog encefalitisa

Četrdeset devet bolesnika je izlečeno bez sekvela, što iznosi 77,77%.

Osam bolesnika je izlečeno sa sekvelama, što iznosi 12,69%.

Šest bolesnika je umrlo, što iznosi 9,52%.

Kakav je uzrast naših bolesnika prikazano je na histogramu 2.



Histogram 2. Uzrast bolesnika u toku akutnih virusnih encefalitisa

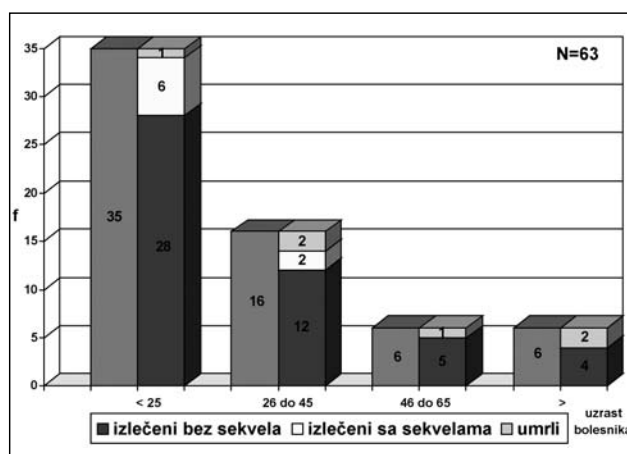
U našem uzorku (N=63) najviše obolelih je bilo ispod 25 godina, odnosno 35 ili 55,5%.

Šesnaest (25,39%) bolesnika je bilo uzrasta od 26-45 godina.

Najmanje obolelih je bilo u uzrastu od 46-65 godina, 6 (9,5%) i preko 65 godina, odnosno 6 ili 9,5%.

Iz ovoga se vidi da je akutni virusni encefalitis bolest dece i mladih odraslih osoba ali se susreće i u ostalim životnim dobima.

Da li uzrast bolesnika utiče na tok i ishod bolesti prikazano je na histogramu 3.



Histogram 3. Značaj uzrasta bolesnika na tok i ishod bolesti

Kod 35 bolesnika starosti ispod 25 godina izlečenje bez sekvela bilo je kod 28 (80%) bolesnika, 6 (17,14%) bolesnika je izlečeno sa sekvelama, dok je jedan (2,86%) bolesnik umro.

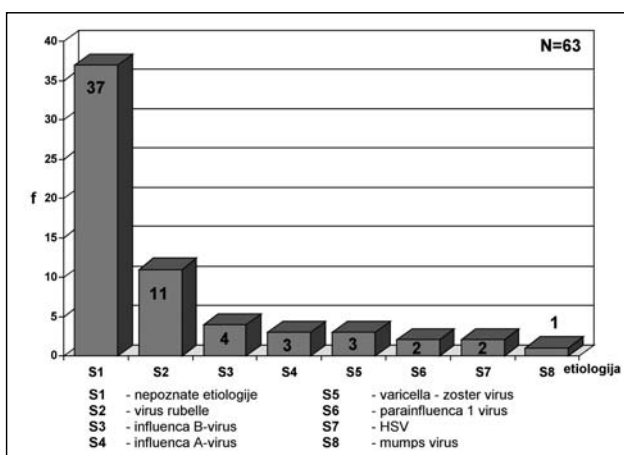
Od 16 bolesnika starosti od 26 do 45 godina, izlječenje bez sekvela je bilo kod 12 (75%) bolesnika, izlječenje sa sekvelama je bilo kod 2 (12,5%) bolesnika, a dva (12,5%) bolesnika su umrla.

Od 6 bolesnika starosti od 46 do 65 godina, izlječenje bez sekvela je bilo kod 5 (83,3%) bolesnika, a jedan (16,66%) bolesnik je umro.

Od 6 bolesnika koji su imali preko 65 godina, četvero (66,66%) bolesnika je izlečeno bez sekvela, a dva (33,33%) bolesnika su umrla.

Nađena je statistički značajna razlika koja pokazuje da je starost bolesnika značajna za tok i ishod bolesti, što govori da mlađi pacijenti imaju povoljniju prognozu i parametar za izlječenje.

U ovom istraživanom uzorku etiologija encefalitisa utvrđena je kod 26 (41,27%) bolesnika, a ostala neutvrđena kod 37 (58,73%) bolesnika, što je prikazano na histogramu 4.



Histogram 4. Etiologija akutnih virusnih encefalitisa

Ispitana je etiologija AVE kod ukupno 63 bolesnika. Kod 37 (58,73%) bolesnika pokušaj izolacije virusa iz krvi i cerebrospinalne tečnosti je ostao negativan, a takođe je kod tih bolesnika i serološka dijagnostika bila negativna.

Kod 11 (17,46%) bolesnika dokazano je prisustvo virusa rubele.

Kod 4 (6,34%) bolesnika dokazana su IgM antitela na virus influence B.

Kod 3 (4,76%) bolesnika nađena su IgM antitela na virus influence A.

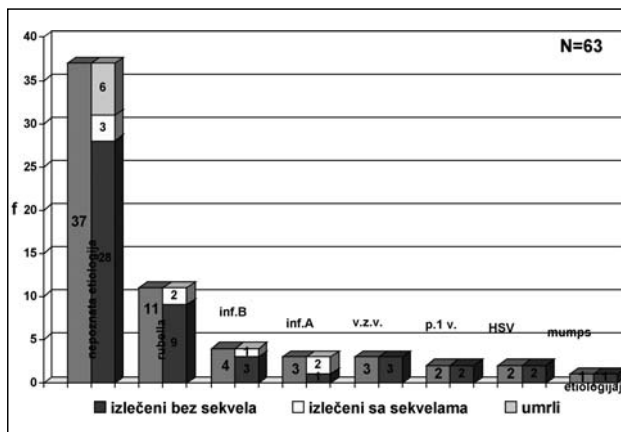
Kod 3 (4,76%) bolesnika nađena su IgM antitela na virus varicele.

Kod 2 (3,17%) bolesnika, dokazano je prisustvo parainfluence 1 virusa.

Kod 2 (3,17%) bolesnika nađena su IgM antitela na herpes simplex virus tip 1.

Kod jednog (1,58%) bolesnika u serumu su nađena IgM antitela na virus mumps.

Da li etiološka potvrda bolesti ima uticaja na tok i ishod bolesti prikazano je u histogramu 5.



Histogram 5. Odnos etioloških karakteristika akutnih virusnih encefalitisa i ishoda bolesti

Od 37 bolesnika nepoznate etiologije, 28 (75,67%) je izlečeno bez sekvela, a 3 (8,1%) bolesnika su izlečena sa sekvelama, dok je 6 (16,23%) bolesnika umro.

Kod 11 bolesnika kod kojih je potvrđeno prisustvo virusa rubele, izlečeno je bez sekvela 9 (81,82%), a sa sekvelama 2 (18,18%) bolesnika.

Kod 4 bolesnika kod kojih je dokazano prisustvo virusa influence B, izlečeno je bez sekvela 3 (75%), a sa sekvelama 1 (25%) bolesnik.

Kod 3 bolesnika, kod kojih je dokazano prisustvo virusa influence A, jedan (33,33%) bolesnika je izlečen bez sekvela, a 2 (66,66%) bolesnika su izlečena sa sekvelama.

Tri bolesnika su imala visoke vrednosti IgM antitela na virus varicelle zoster i oni su izlečeni bez sekvela.

Isti nalaz se odnosi i na bolesnike koji su imali antitela na virus parainfluence, kao i na bolesnike sa herpes simplex virusom i virusom mumps.

Nađena je statistički značajna razlika u pogledu ishoda bolesti samo između bolesnika nepoznate i bolesnika poznate etiologije.

DISKUSIJA

Ispitali smo 63 bolesnika sa akutnim virusnim encefalitisom. Naš najmlađi pacijent je imao 14 a najstariji 70 godina. Najviše bolesnika je bilo zastupljeno u dve starosne kategorije. Trideset pet (55%) bolesnika je bilo ispod 25 godina starosti. Šesnaest (25%) bolesnika je pripadalo starosnoj grupi od 26 do 45 god-

ina. Ovakav nalaz se uklapa u epidemiološka istraživanja drugih autora, koji navode zapažanja da je akutni virusni encefalitis bolest dece i mlađih odraslih osoba (1,2,3,6,7,4).

Ciljevi u ovom istraživanju su bili kako godine starosti bolesnika utiču na tok i ishod bolesti. Utvrdili smo da bolesnici mlađi od 25 godina imaju povoljniju prognozu za izlječenje bez sekvela. Sa starijom životnim dobom raste i procenat izlečenih bolesnika ali sa sekvelama, kao i broj umrlih.

Napominjemo da je 6 bolesnika starijih od 46 godina imalo prethodno neko hronično oboljenje (dijabetes melitus, hronični etilizam, meningitis, encefalitis, operaciju aneurizme).

Ponavljane infekcije gornjih disajnih puteva (angine, rinofaringitisi, sinuzitisi) i pneumonije sa čestim bronhitisima, utiču na neotpornost sluznice, što smanjuje mehaničku i specifičnu zaštitu od virusa. Hronične deformirajuće promene paranazalnih sinusa sa mikrocirkulacijskim poremećajima prema bazalnim strukturama lobanje i mozga otvaraju put infekcijskim agensima.

Posebno toksi-infekcijski delirijumi, indirektno ukazuju na prethodno oštećenu ili loše strukturisanu krvno-moždanu barijeru (anoksična oštećenja endotela kapilara i stvaranje takozvanih "fenestracija").

Etiološko ispitivanje je urađeno kod svih bolesnika. Pozitivne nalaze smo utvrdili kod 26 bolesnika što je 41,27% u odnosu na ispitivani broj pacijenata. Ovakav procenat pozitivnih etioloških nalaza kod bolesnika sa AVE se uklapa sa podacima iz literature (7,10,3,8,9,10).

Najmanje dva uzorka seruma i cerebrospinalne tečnosti bolesnika (uzeto u razmaku prosečno 10 dana) bila su ispitana na prisustvo i nivo specifičnih antivirusnih antitela. Takođe je i u cerebrospinalnoj tečnosti određivan titar specifičnih antitela u IgM i IgG klasi.

Virus rubele kao izazivač bolesti, bio je prisutan kod 11 (17,46%) bolesnika. Ti bolesnici su ili na prijemu imali manifestne znake bolesti ili je dobijen epidemiološki podatak da su neposredno pre hospitalizacije imali rubelu. Iz ove grupe 9 (81,82%) bolesnika je izlečeno bez sekvela, a 2 (18,18%) bolesnika su se oporavila sa sekvelama.

Virus influenza B kao izazivač encefalitisa, dokazan je kod 4 (6,34%) bolesnika. Tri (75%) bolesnika su izlečena bez sekvela, a jedan (25%) bolesnik je oporavljen sa sekvelama.

Virus influenza A kao izazivač bolesti dokazan je kod 3 (4,76%) bolesnika. Jedan (33,33%) bolesnik je izlečen bez sekvela, a dva (66,66%) bolesnika su oporavljena sa sekvelama.

Varicela-zoster virus kao izazivač bolesti, bio je prisutan kod 3 (4,76%) bolesnika. Svi su izlečeni bez sekvela. I ovi bolesnici su pri prijemu imali manifestne znake bolesti. Dva bolesnika su imala variceloznu ospu u krustoznom stadijumu, a jedan bolesnik je imao vezikulozne promene na licu, kao posledicu oboljenja herpes zoster.

Virus parainfluence 1 kao izazivač encefalitisa, dokazan je kod 2 (3,17%) bolesnika. Oba bolesnika su izlečena bez sekvela.

Herpes simplex virus kao izazivač encefalitisa, dokazan je kod 2 (3,17%) bolesnika izlečenih bez sekvela. Kod ovih bolesnika nađena su IgM antitela na herpes simplex virus tip 1. Međutim, nedostaje značajan kriterijum za potvrdu ove etiologije-dokazivanje virusa u mozgu putem biopsije.

Virus mumpsa kao izazivač encefalitisa, dokazan je kod jednog (1,58%) bolesnika izlečenog bez sekvela.

Nalaz specifičnih IgM antitela na određeni virus još uvek nije, i pored kliničke slike, siguran dokaz etiološke uloge tog virusa. Postoji mogućnost da odgovorni agens može biti virus koji nije obuhvaćen programom ispitivanja. S toga su etiološke potvrde akutnih virusnih encefalitisa, bez obzira na evidentne dokaze još uvek samo verovatne ili visoko verovatne (mogućnost uporednih virusnih infekcija).

Mnoga istraživanja koja su vršena do 1995. god. daju podatke da u svetu 40-60% encefalitisa ostaje etiološki nedijagnostikovano, a i u našoj zemlji je do tog perioda etiološki nepotvrđeno bilo 61,5% encefalitisa. Danas je situacija mnogo povoljnija, jer je dijagnostika znatno poboljšana.

ZAKLJUČAK

1. Akutni virusni encefalitis je teška bolest nepredvidivog nastanka, toka i neizvesnog ishoda sa mogućim posledicama trajnijeg ili trajnog karaktera.

2. Starosna struktura ispitanih bolesnika kretala se od 14 do 70 godina. Najviše bolesnika (55,55%) bilo je u starosnoj grupi ispod 25 godina.

3. Uzrast bolesnika je bitan prognostički znak za tok i ishod bolesti.

4. Mlađi pacijenti imaju povoljniju prognozu za izlječenje, a naročito za izlječenje bez sekvela.

5. Etiološka dijagnoza bolesti utvrđena je kod 41,27% bolesnika a kod ostalih se zasnivala na kliničkim, EEG i CT kriterijumima.

6. U našem uzorku nađena je statistički značajna razlika u pogledu ishoda bolesti (izlečenja ili smrtnog ishoda) samo između bolesnika nepoznate i bolesnika poznate etiologije.

LITERATURA

1. Nešić Lj. Poremećaj nivoa svesti u toku akutnog virusnog encefalitisa i njegov odnos prema toku i ishodu bolesti. Magistarska teza. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 1997.
2. Sherman FE, Michaels RH and Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating rubella. Report of cases with virologic studies, cortisol production determinations and observations at autopsy. *JAMA* 1965; 192: 675-681.
3. Rose HD. Fatal rubella encephalitis. *Am J Med Sci* 1974; 268:287-190.
4. Bernard E, Della Monica P. Encephalite su decours d'une rubeole a propos d'une observation de resolution favorable. *Fra-Lyon Med Nice* 1982; 243 (3): 87-89.
5. Šašić M. Posledice akutnih virusnih encefalitisa u dečijem i mladalačkom dobu. Doktorska disertacija. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 1986.
6. Bistrić B, Phillips CA et al. Fatal mumps meningoencephalitis. *JAMA* 1972; 222: 478-479.
7. Kostić A, Pavlović J, Vujošević M i saradnici. Akutni virusni encefalitis dečijeg uzrasta. *Srpski arhiv Reprint* 1982; 110(5):555-563.
8. Kostić A i saradnici. Incidence of viruses in etiology of acute meningitis and meningoencephalitis in patients residing in Serbia, Yugoslav. XVIII-th Symposium of the European Association against virus diseases. *Stirlin* 1981; Aug. 31-st Sept. 4-th.
9. Nešić Lj. Faktori rizika u nastanku infekcija centralnog nervnog sistema. Doktorska disertacija. Kragujevac: Medicinski fakultet u Kragujevcu; 1999.
10. Cassady KA, Whitley RJ. Acute and Chronic Encephalitis. In: Donald A, Cohen J, eds. *Infections Diseases, vol. I: The Central Nervous System*. Mosby, Harcourt Publish. Ltd. 1999, 16: 2.16.1.-2.16.8.
11. Allen M, Kaplan J, Kovelaski T. St. Louis Encephalitis with particular involvement of the Brain Stem. *Arch Neurol* 1987; 35: 45-46.
12. Đorić R i saradnici. Encefalitis i encefalomijelitis u toku rubeole i varicele. *Medicinski pregled* 1962; 3: 16-18.
13. Melnick JL. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and newer enteroviruses. *Virology* 2nd ed New York: Raven Press 1990; 549-607.
14. Huy BV, Tu HC, Luan TV, Lindquist R. Early mental and neurological sequelae after Japanese B encephalitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1994; 25 (3): 549-543.