

CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI ENCEPHALITISEK EPIDEMIOLÓGIAI, KLINIKAI ÉS RADIOLÓGIAI JELLEMZŐINEK HATÁSA A KIMENETELRE

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Liptai Zoltán

**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pécs, 2011**

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, MTA doktora

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József, MTA doktora

Témavezető: Dr. med. habil. Fogarasi András



BEVEZETÉS

Az encephalitis az agyi parenchyma gyulladós folyamata, mely neurológiai diszfunkcióval jár, és többnyire infektív ágensek, leggyakrabban vírusok okozzák. A neurológiai diszfunkció lehet: kognitív diszfunkció (pl. heveny memóriazavar, beszédzavar), magatartás-változás (deorientáció, hallucináció, pszichózis, személyiség-változás, agitáció), gócjelek, görcsök.

A kórisme leginkább a klinikai képen alapul, és olyan korszerű vizsgáló eljárások segítik, mint az MRI vagy a mikrobiológiai diagnosztika. Mindezek nem helyettesíthetik azonban a tapasztalt klinikust, akinek a beteg érkezésekor döntenie kell a terápiáról, és meg kell terveznie a kivizsgálás racionális menetét.

Az agyi parenchyma gyulladása létrejöhet közvetlen fertőzés következtében (**infekciós encephalitis, IE**), posztinfekciós, immunmediált folyamatként (**akut disszeminált encephalomyelitis, ADEM**), paraneopláziás tünetegyüttesként, ill. ritkán egyéb immunfolyamat eredményeként. Bár a klinikai kép legtöbbször hasonló, a fenti patomechanizmusokat a terápia szempontjából fontos elkülöníteni.

A neuroinfekciók **patomechanizmusa** a kórokozó és a gazdasejtek komplex interakciójának eredménye. A legtöbb vírus hematogén úton, néhány vírus (rabies vírus, egyes herpes vírusok) elsősorban neurális úton éri el a központi idegrendszert. Az arbovírusokat ízeltlábúak (kullancs, szúnyog) inokulálják a bőrbe, ahonnan replikáció után a vérárammal elárasztják és megfertőzik a központi idegrendszert.

A vírusok közvetlenül, az idegsejtek károsítása útján és/vagy a gazdaszervezet immunmechanizmusainak idegsejt működést befolyásoló hatása révén vezetnek neurológiai tünetekhez. A neurológiai tünetek spektruma függ a vírus neurovirulenciájától, neurotropizmusától és a gazdaszervezet immunválaszától.

Bizonyos vírusok immunfolyamatok révén vezetnek betegséghez (**ADEM**).

Immunmechanizmussal alakul ki a **limbikus encephalitis (LE)** is. Ezt kezdetben paraneoplasiás tünetegyüttesnek tartották, melynek alapja bizonyos tumorantigének immunológiai hasonlósága az idegrendszer sejtjeihez. A gyermekkori esetek többsége azonban nem paraneoplasiás.

Az IE-t leggyakrabban vírusok, ritkábban más **mikroorganizmusok** okozzák. A kórokozó függ a földrajzi területtől, az éghajlattól, az alkalmazott védőoltásoktól és a kórokozót közvetítő vektorok előfordulásától is. Többségük bárkinél, néhány kórokozó - egyes herpes vírusok, JC vírus (JCV), Toxoplasma gondii – elsősorban sérült immunitású betegeknél képes központi idegrendszeri fertőzést okozni.

Az ADEM esetek többségét nem identifikált kórokú felső légúti ill. enterális vírusinfekciók, igen ritkán védőoltások előzik meg.

Az encephalitis **incidenciája** 1,9-7,4, hazánkban 2009-ben 1,27/100.000 lakos/év volt. Gyermekekben gyakoribb. ADEM az akut encephalitisek 2-15%-a.

Az IE-t az esetek jelentős részében általános tünetek (**prodroma**) vezetik be: rossz közérzet, étvágytalanság, hidegrázás, hányinger, hányás, hasfájás, hasmenés, fejfájás, köhögés, kiütések, ízületi ill. izomfájdalom. Enterovírusokra (EV) és kullancsencephalitis vírusra (KEV) jellemző a kétfázisú zajlás: a lázas prodromát néhány napos láztalanság, panaszmentesség követi, majd újabb lázkiugrással együtt jelennek meg a neurológiai tünetek. A prodroma sajátosságai segíthetnek a kórokozó identifikálásában. ADEM esetén a nemzetközi szakirodalom prodroma helyett az immunmechanizmust beindító megelőző eseményt említi, mely az esetek $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ -ében fordul elő. A neurológiai tünetek ezt 2-30 nap latenciával követik.

Az encephalitis típusosan **láz, fejfájás és tudatzavar/magatartásváltozás** triász, melyet **görcsök** és **gócjelek** is kísérhetnek. **Motoros diszfunkció** (bénulás, extrapiramidális mozgászavar, tremor) az esetek $\frac{1}{4}$ -ében alakul ki, de gyakori az

ataxia, az **agyidegtünetek**, a **beszédzavar**. Érintett lehet a **vegetatív idegrendszer**, a **hypothalamus**. Kialakulhat **intracranialis nyomásfokozódás**. Bizonyos kórokozók jellemző neurológiai tünetegyütteshez vezetnek. ADEM-re a vírusinfekció vagy védőoltás után 30 napon belül kialakuló fokális-multifokális neurológiai tünetek és encephalopathia együttese jellemző.

Az **AERRPS**-ről (akut encephalitis repetitív refrakter parciális rohamokkal) 1989-ben számoltak be először. Diagnosztikai kritériumai: ≥ 2 hétig tartó akut szak, az akut szaktól a rekonvaleszcenciáig húzódó folyamatos, egymáshoz hasonló partialis rohamok, gyakori, sokszor status epilepticusba torkolló, terápiaerezisztens görcsök, és specifikus etiológia hiánya.

Az **EEG** az agyi diszfunkció érzékeny indikátora. Többnyire korán kóros: epizodikus vagy folyamatos, fokális vagy generalizált lassú aktivitás epileptiform kisülésekkel vagy anélkül. Ritkán kórokspecifikus, de herpes encephalitis esetek 1/3-1/2-ében periodikus lateralizált epileptiform kisülések (PLED) jelennek meg.

Az **MRI** már a korai szakban rendkívül szenzitív. Góctünetek, súlyos vagy romló klinikai állapot esetén feltétlenül elvégzendő! Hasznos egyéb kórállapotok kizárására is. A látott eltérések egy-egy mikroorganizmus oki szerepét is felvethetik. ADEM első napjaiban az MRI normális lehet, később 100%-ban kóros: fokális ill. multifokális, T2-jelfokozott, szabálytalan alakú, elmosódott szélű laesiók láthatók az agyban és sokszor a gerincvelőben is. Elengedhetetlen a radiológiai követés, melynek során 3-6 hónap elteltével ADEM-ben az elváltozások teljes vagy részleges resolúciója látható. LE-ben általában jelfokozódás látható a hippocampusban és az amygdalákban, néha a hypothalamusban, a striatumban is.

A **liquor**-sejtszám mind IE, mind ADEM esetek több, mint felében enyhén emelkedett, kezdetben granulocytá, később lymphocytá túlsúly jellemző. Vörösvértetek akut encephalitis betegeknél ~20%-ának liquorában megtalálhatók, főleg herpes simplex vírus (HSV) encephalitisben (HSE). A liquor-fehérje a betegek legalább egynegyedében, az IgG/albumin index az esetek 25-50%-ában emelkedett. Normális liquorkép nem zárja ki az encephalitist!

A **mikrobiológiai vizsgálatokkal** felderítendő kórokozók körét racionálisan a legkisebbre kell szűkíteni epidemiológiai adatok, a beteg immun- és oltási státusza, a kliniko-radiológiai kép ill. az EEG alapján. Biztos mikrobiológiai diagnózishoz szükséges a kórokozó kimutatása központi idegrendszeri mintából. Egyéb mintából (garat, orr, vér, széklet) végzett vizsgálat csak valószínűsíti a kórokozót. A **szeroológiai vizsgálatok** értékelése nagy körültekintést és tapasztalatot igényel. Egyes kórokozók a vérsavóban talált specifikus IgM alapján diagnosztizálhatók. A szerokonverzió detektálása sokszor időigényes, de a retrospektív diagnózishoz fontos. Bizonyos vírusok esetén liquor-IgM is kimutatható. A rutin diagnosztika része a **polimeráz láncreakció (PCR)** is. A liquor PCR vizsgálata HSE kórismézésében kiváltotta az agybiopsziát. PCR pozitívitás leginkább a tünetek megjelenését követő 4-7. napon várható, amikor a vírus átmenetileg bekerül a liquor térbe. Érdemes a PCR-t és a szerológiát együtt alkalmazni. A **vírusizolálás** munka- és időigényes, de enterovírus (EV) etiológia esetén gyakran diagnosztikus.

Kóroki kezelésre van szükség HSE-ben, ill. szóba jön ritkán egyéb vírusok, Mycoplasma pneumoniae vagy más baktériumok okozta encephalitisben. ADEM betegek oki terápiájának tekinthető a nagy dózisú metilprednizolon lökésterápia, a plazmaferézis vagy az intravénás immunglobulin.

A **koponyaűri nyomás csökkentésére** mannitol, furosemid adható, gépi hyperventilatio, fenyegető beékelődés esetén dekompressziós craniectomia végezhető. **Görcscsillapításra** phenytoin vagy más antikonvulzív szerek

használhatók. Figyelni és szükség esetén támogatni kell a **légzést**, a **keringést**, a **fyolyadékháztartást**, el kell kerülni a mélyvénás **thrombosis**t, a disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC), az **aspirációs pneumóniát**, a **másodlagos bakteriális fertőzéseket**, a **gastrointestinalis vérzést**.

A morbilli-mumpsz-rubeola **oltás** elterjedésével ezen vírusok által okozott encephalitisek elkerülhetőek lettek. További néhány megbetegedés előzhető meg védőoltással, így a kullancsencephalitis, a varicella-encephalitis, a rotavírus encephalopathia, a rabies, a japán encephalitis.

A **prognózis** függ a kórokozótól, a beteg immunstátuszától, tüneteitől és attól, van-e mód specifikus terápiára. Maradvány nélkül vagy minimális maradvánnyal gyógyul a betegek 69-90%-a. **Postencephalitis epilepszia (PE)** kialakulása a betegek akár 16%-ában, az akut szakban görcsölők még nagyobb hányadában várható. Vírus encephalitissel is összefüggésbe hozható a mesialis temporalis lebeny epilepsziát okozó hippocampalis sclerosis. Minél rövidebb a PE kialakulásának latenciája annál kedvezőtlenebb a prognózisa. A PE-s betegeknél gyakori a mentális deficit. ADEM után **motoros diszfunkció** 4-40%-ban, **kognitív és/vagy magatartászavar** - a vizsgáló módszertől függően - 4-50%-ban fordul elő, a **halmozott sérülés** kockázata 9%.

Relapszus IE-re nem jellemző, HSE-ben azonban ismert. ADEM lezajlása után az esetek 8-30%-ában alakul ki újabb demyelinisatiós esemény: rekuráló ADEM, többfázisú (multifázisos) ADEM vagy sclerosis multiplex.

Az encephalitis **letalitása** 1 és 12% között van.

CÉLKITŰZÉSEK

Az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

- Milyen a gyermekkori encephalitis gyakorisága és kimenetele az ország vezető infektológiai kórházában?
- Milyen az IE, és milyen az ADEM gyakorisága?
- Milyen az encephalitis súlyosság szerinti megoszlása és halálozása?
- Milyen különbségek vannak IE és ADEM klinikai képe és kimenetele között?
- Milyen arányban született mikrobiológiai diagnózis?
- Milyen a kórokozók megoszlása?
- Különbözik-e a klinikai, elektrofiziológiai és radiológiai kép ill. a kimenetel a kórokozók függvényében?
- Hogy befolyásolja a kimenetelt a klinikai, elektrofiziológiai és radiológiai kép?
- Milyenek adataink a nemzetközi eredményekhez viszonyítva?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Fővárosi Szent László Kórház Gyermekgyógyászati, Gyermekintenzív, Gyermekhematológiai és Csontvelő-transzplantációs Osztályain ill. Gyermekneuroológiai Szakrendelőjében 1998 és 2009 között encephalitis miatt ellátott 0-18 éves betegek adatait dolgoztam fel.

Az encephalitis kórismézéséhez több szerző által használt **kritériumokat** együttesen alkalmaztam, ha kizárhatóak voltak a hasonló képhez vezető egyéb kórállapotok. Encephalitist állapítottam meg, ha jelen volt az agyi parenchyma diszfunkciójára utaló **legalább 1 tünet**: encephalopathia, görcs, paresis, ataxia, **valamint legalább 2** az alábbiakból: láz/hőemelkedés, kóros liquorletet, vírusinfekció mikrobiológiai bizonyítéka, encephalitisre utaló kóros EEG, CT vagy MRI eltérés.

Valamennyi beteg anamnéziséét személyesen vettem föl, többségüknél a neurológiai szakvizsgálatot már az akut szakban magam végeztem. Az

epidemiológiai, klinikai adatokra, a kiegészítő vizsgálatok eredményeire vonatkozó információkat rögzítettem, a betegeket hazaadásuk után, ameddig lehetett, követtem.

A kórokozó kimutatását célzó vizsgálatok a Szent László Kórház Mikrobiológiai Laboratóriumában, ill. az Országos Epidemiológiai Központban történtek. Rutinszerűen elvégezték vérből és liquorból a HSV ill. az EV immunfluoreszcens tesztet (IFT), 2003-tól a HSV nested PCR-t, 2008-ig pedig liquorból, garatváladékból és székletből vírusizolálást is csaknem minden betegnél megkíséreltek. Klinikai gyanú esetén vérből és liquorból történt IFT adenovírus, Epstein-Barr vírus (EBV), varicella-zoster vírus (VZV), parainfluenzavírus (PIV), KEV, komplementkötési reakció (KKR) Mycoplasma pneumoniae, influenzavírusok, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) cytomegalovírus (CMV) irányában, immunszupprimált betegek esetében pedig multiplex PCR vizsgálatot végeztek az alábbi kórokozók felderítésére: HSV1-2, VZV, EBV, CMV, humán herpeszvírus 6 (HHV6), Toxoplasma gondii, JCV. Az egyik toxoplasma encephalitis betegnél a PCR-t agybiopsziás mintából is el kellett végezni. Rotavírus encephalopathia gyanújakor székletből rotavírus antigén teszt készült.

Biztosnak tartottam egy mikroorganizmus kóroki szerepét,

- ha az általa okozott jellegzetes prodromához (varicella, rotavírus enteritis, leptospirosis) társult az encephalitis,
- ha specifikus antitestek a vérsavóban és a liquorban is kimutathatók voltak,
- ha a liquorból a kórokozó izolálható, vagy PCR-rel kimutatható volt,
- ha a kórokozó kimutatható volt központi idegrendszeri szövetmintában.

Valószínűnek tartottam egy mikroorganizmus kóroki szerepét,

- ha exanthema subitumot kísért akut neurológiai tünetegyüttes (HHV6),
- ha valamely mikroorganizmus elleni specifikus antitestek csak a vérsavóban voltak kimutathatók, viszont jelen volt a friss infekcióra utaló IgM és/vagy IgA ellenanyag, vagy konvaleszcens mintából az IgG típusú ellenanyag titerének $\geq 4x$ -es emelkedése volt megfigyelhető,
- ha a liquorból nem, de garatváladékból és/vagy székletből a kórokozó izolálható, vagy annak DNS-e PCR-rel kimutatható volt.

Az EEG felvételek a Szent László Kórház EEG Laboratóriumának 16 csatornás számítógépes készülékével, ill. a Gyermekintenzív Osztályon az ugyancsak 16 csatornás, hordozható, számítógépes berendezéssel készültek. Valamennyi felvételt egységes szempontok alapján magam értékeltem.

A kóros EEG eltéréseket az alábbi kategóriákba soroltam: enyhe-közepes diffúz funkciózavar, súlyos diffúz funkciózavar, fokális eltérés, paroxysmalis jel, periodicitás (PLED).

A koponya CT felvételek a Heim Pál Gyermekórház, a Szent István Kórház vagy a beküldő intézmény CT Laboratóriumában készültek. A koponya és gerinc MRI vizsgálatok a budapesti MÁV Kórház, az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, a Szent István Kórház, a Semmelweis Egyetem Központi Radiológiai Diagnosztika 1,0 ill. 1,5 T; 2006 májusától pedig a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központjának 3,0 T MR készülékén történtek. Az elkészült felvételeket minden esetben átnéztem, s ha véleményem a radiológusétól különbözött, akkor személyes megbeszélést, neuroradiológiai konzíliumot kezdeményeztem.

A kvalitatív klinikai jellemzőkre és a képalkotó vizsgálatokra vonatkozó adatoknak az abszolút és relatív gyakoriságát számoltuk. A folytonos változók (pl. ápolási napok, laboratóriumi adatok) döntő többsége non-normális eloszlású, ezért ezek mediánjait és kvartiliseit, néhány esetben a szélső értékeit közöljük, a statisztikai összehasonlításokat ezekben az esetekben Mann-Whitney próbával

végeztük. A kvalitatív adatok összehasonlítása chi-négyzet és z-próbával, valamint kis gyakoriságok esetén Fisher-féle exact-teszttel történt. A statisztikai összehasonlítások kétoldali próbával $p < 0,05$ szignifikancia szinten történtek, a többszörös összehasonlításoknál a szignifikancia szint szigorítása érdekében Bonferroni módszert alkalmaztunk. A vizsgált klinikai, laboratóriumi és radiológiai jellemzőknek a betegség kimenetelében játszott szerepét egy- ill. többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk, az esélyhányadost (odds ratio OR) és a 95%-os konfidencia intervallumot (95%CI) és a szignifikanciaszintet közöljük. A többváltozós logisztikus regresszió esetén stepwise (forward) módszert is alkalmaztunk.

EREDMÉNYEK

A vizsgált 12 éves időszakban a Szent László Kórházban 178 gyermeket kezeltünk **179 encephalitis epizód** miatt. Ez a Gyermekosztály betegforgalmának 0,2, a Gyermekintenzív Osztály forgalmának 5%-a volt. Kórházunkban kezeltük a **Magyarországon bejelentett encephalitiszes gyermekek 47%-át!** 3 beteg volt sérült immunitású. A betegek medián életkora 7 év, a csecsemők és kisdetek aránya 12-12% volt. A fiúk aránya 57% volt. 103-an (**57%**) szorultak **intenzív ellátásra**.

A betegek **85%-ának IE-e, 13%-uknak ADEM-je** volt. 3 betegnél (1 LE, 2 Kawasaki betegség) egyéb immunmechanizmus állt a háttérben.

Az infekcióval összefüggésbe hozható esetek (IE és ADEM) **68%-ában sikerült a kórokozót igazolni (40%) vagy valószínűsíteni (28%)**. Az ismert kórokozók 16%-a HSV, 38%-a EV, 11%-a VZV, 7-7%-a KEV ill. adenovírus volt. Előfordult még rotavírus, EBV, CMV, HHV6, influenza A vírus, PIV, JCV, T. gondii, M. pn., Leptospira ill. egy esetben diphtheria-pertussis-tetanus oltás.

Néhány különleges kórkép: Egy 14 éves leány klinikai képe megfelelt az **AERRPS** (akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal) néven leírt súlyos, ismeretlen patomechanizmusú tünetegyüttesnek, vérből azonban EV-specifikus IgM, IgA és növekvő titerben IgG volt kimutatható. Egy 9 éves fiúnál a **devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)** nevű kórképet diagnosztizáltuk. Három betegnek volt **LE-e**, közülük 2-nél HSV oki szerepe igazolódott, 1 esetben az akut szakban okot nem találtunk, a későbbiekben autoimmun kórkép (SLE) alakult ki. Egy AIDS-beteg serdülőnek **progresszív multifokális leukoencephalopathiája** (PML) volt. Négy gyermek klinikai képe felelt meg **bilateralis striatalis laesió**nak (BSL). Ez ADEM különleges formája, melyben klinikailag és radiológiailag kétoldali striatum érintettség dominál: a verbális kommunikáció megszűnése, negativizmus, a legkisebb ingerre nyüzisztő sírasi hang, extrapiramidális rigör, olykor dystonia jellemzi. 3 esetben varicella kóroki szerepe volt igazolható. Egy serdülő leány adenovírus-etiológiájú infekciós encephalitisre kapcsán MRI-vel igazolt reverzibilis laesio alakult ki a corpus callosum spleniumában, ami megfelelt a 2004-ben japán szerzők által **mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion** (MERS) néven leírt kliniko-radiológiai entitásnak.

A betegek 65%-ában (ADEM-ben gyakrabban) előzte meg vagy követte a neurológiai tüneteket **prodroma**. ADEM esetén gyakoribbak voltak a gócjelek, a zavartság és a súlyos tudatzavar is, mint IE-ben. Görcsök gyakrabban fordultak elő HSV, mint egyéb kórokozó esetén, paresis, piramisjelek, beszédzavar és ataxia viszont VZV-re volt jellemzőbb.

Míg a „rutin” **liquorvizsgálat** (liquor-fehérje, -cukor és -sejtszám) az esetek 72%-ában, a fehérjehányadosokkal kiegészített liquorvizsgálat 85%-ukban adott kóros eredményt. Az IE-hez képest az ADEM csoportban szignifikánsan magasabb volt a Fvs és az IgG/albumin index, ami erőteljesebb szisztémás gyulladásra, ill.

jelentősebb intrathecalis humorális immunreakcióra utalhat. A liquor-fehérje HSE-ben szignifikánsan magasabb volt, mint EV encephalitisben.

EEG a vizsgált betegek 93%-ában mutatott kóros eltérést. ADEM-ben szignifikánsan gyakrabban fordult elő súlyos funkciózavar, mint IE-ben. A periodikus EEG eltérést (PLED) mutató 8 gyermekből 7-nek volt HSE-je, egynél PIV volt a kórokozó. A HSE esetek 35%-ában volt PLED. Mind a fokális, mind a paroxysmalis jelek, mind a PLED gyakrabban fordult elő HSV, mint más kórokok esetén.

Központi idegrendszeri **képalkotó vizsgálat** (UH, CT és/vagy MRI) a betegek 77%-ában történt. Koponya CT 93-ból 41 esetben (44%), MRI 96-ból 61 esetben (63%) mutatott kóros eredményt. A CT-t 56 esetben követte MRI, mely 24-ben (43%) normális CT után mutatott kóros eltérés(eke)t! Szignifikánsan magasabb volt a kóros MRI eltérések aránya többször görcsölő betegeknél. A CT ADEM esetek 50, az MRI azok 96%-ában volt kóros, az IE-ek vonatkozásában ezek az arányok 44 ill. 53%. Több MRI eltérés gyakoriságában is szignifikáns különbséget találtam ADEM és IE között, valamint a leggyakoribb 3 kórokozó (EV, HSV, KEV) között is.

A betegek 58%-a, ADEM betegek 79%-a igényelt **intenzív ellátást**. Ennek időtartam mediánja 11, az össz kórházi ellátásé 13, ADEM betegeknél 17 ill. 24 nap volt. Nagyobb valószínűséggel került intenzív osztályra és hosszabb kórházi tartózkodásra számíthatott a HSV, mint az EV, VZV vagy KEV encephalitiszes beteg.

Eseteink 47%-ában alkalmaztunk acyclovir **kezelést** medián 9, az igazoltan HSV encephalitiszes betegeknél 20 napig. A két toxoplasmosisos beteg clindamycin, sulfadiazin, pyrimethamin, ill. co-trimoxazol terápiában részesült. Nagy dózisú metilprednizolon lökésterápiát 22 esetben alkalmaztunk; ADEM betegeken kívül egy LE-es és – különböző megfontolásokból - 6 IE-es gyermeknél. 3 ADEM beteg a metilprednizolon lökésterápiára lassan reagált, ezért náluk azt plazmaferézissel egészítettük ki. Nagy dózisú iv. immunglobulint (IVIG) kapott 5 gyermek (Kawasaki szindróma: 2, AERRPS: 1, encephalitis+Guillain-Barré szindróma: 1, ADEM: 1). Gyógyszeres dehidrálásban (mannitol és/vagy furosemid) 134-en (75%) részesültek, 4 betegnél pedig dekompresszív craniectomia is történt, mely egyiküknél életmentő volt. 43 beteg (24%) kapott – gyakran kombinált - antikonvulzív terápiát. Az AERRPS-ben szenvedő leánynál uralhatatlan görcsök miatt occipitalis lebenyresectio történt, sajnos eredménytelenül. 60 beteg (33%, intenzív osztályon kezelték 58%-a) igényelt gépi lélegeztetést, medián 7 napig. Valószínűbb volt a légzési elégtelenség HSV etiológia, súlyos tudatzavar, görcsök, az EEG-n észlelt súlyos diffúz funkciózavar, paroxysmalis és periodikus jelek, valamint kóros MRI esetén. A gépi lélegeztetés szignifikánsan hosszabb időtartamú volt fokális és/vagy periodikus EEG eltérés, kóros MRI valamint, kóros liquorlelet esetén.

A **halálozás** 3% volt (6 fő). A túlélő 172 betegből 169-et tudtam rövidebb-hosszabb ideig követni. A betegek **71%-a maradvány nélkül gyógyult**.

Maradványtünetek (26%) gyakrabban fordultak elő ADEM, mint IE után, súlyos tudatzavart, görcsö(ke)t követően, az EEG-n észlelt súlyos diffúz funkciózavar, fokális eltérések, paroxysmalis, periodikus jelek, ill. kóros MRI esetén.

Motoros diszfunkció (8%) gyakoribb volt HSE, súlyos motoros diszfunkció pedig <1 év, ismételt görcsök, fokális, paroxysmalis EEG jelek, kóros MRI esetén.

Kognitív diszfunkció (20%) gyakrabban fordult elő ADEM, valamint HSE után, súlyos tudatzavar, görcs(ök), 10,0 G/L alatti Fvs, emelkedett liquor fehérje, kóros MRI esetén. Középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkcióra hajlamosított az 1 év alatti életkor, göctünetek hiánya, halmozott görcsök, fokális, paroxysmalis EEG eltérések.

Epilepszia (14%) kialakulásának latenciája medián 78 nap volt, és a rövidebb latencia után jelentkező postencephalitiszes epilepszia (PE) valószínűbben volt

súlyos, mint a hosszabb latencia után kialakuló. Gyakoribb volt a PE az akut szak görcse(i), súlyos tudatzavar, 10,0 G/L alatti Fvs, az EEG súlyos diffúz funkciózavara, fokális és paroxysmalis eltérései esetén. Súlyos PE-ra hajlamosított az 1 év alatti életkor, HSV etiológia, góctünetek.

Halmazott sérülés (11%) gyakoribb volt HSV etiológia, 1 év alatti életkor, súlyos tudatzavar, 10,0 G/L alatti Fvs, ismételt görcsök, az EEG súlyos funkciózavara, fokális, paroxysmalis és periodikus eltérései, kóros MRI esetén.

Relapszus 2 ADEM betegnél (1 többfázisú ADEM, 1 sclerosis multiplex) és egy HSV encephalitis csecsemőnél fordult elő.

A **kedvezőtlen kimenetel** (maradványtünetek és exitus) legjelentősebb prediktorai a következők voltak: immunpatomechanizmus (ADEM), HSV etiológia, súlyos tudatzavar, fokális görcsök, paresis, piramisjelek, 10,0 G/L alatti Fvs, paroxysmalis EEG eltérés, corticalis, subcorticalis jelzavar az MR felvételeken.

LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Több szerző ajánlásait ötvözve **egységes diagnosztikai kritériumokat** vezettem be az encephalitis kórisméjének megállapítására.
2. A vizsgált 12 éves periódusban nemzetközi viszonylatban is **kimagasló számú encephalitises gyermeket** – az országosan bejelentett gyermekek közel felét - láttam el. A betegek többségét követni is módom volt. Magyarországon ilyen nagy számú encephalitises gyermek komplex klinikai, epidemiológiai, elektrofiziológiai, radiológiai elemzése eddig nem történt.
 - 2.1. Betegeinknek 2%-a volt sérült immunitású.
 - 2.2. Eseteink 85%-a infekciós, 15%-a immun-patomechanizmusú volt.
3. Nemzetközi viszonylatban is magas arányban, az **esetek 2/3-ában sikerült az infektív kiváltó okot igazolni vagy valószínűsíteni.**
 - 3.1. Ezek 38%-a *enterovírus* volt, ami a nemzetközi adatokhoz képest kiemelkedő, oka területi sajátosság is lehet.
 - 3.2. Az immunpatomechanizmusú (ADEM) csoporton belül kiemelkedő, 25%-os volt a *varicella-zoster vírus (VZV)* trigger szerepe.
4. Több **különleges kórképet** diagnosztizáltam:
 - 4.1. A VZV kiváltotta ADEM esetek közül 3 gyermek klinikai képe felelt meg *bilateralis striatalis laesió*nak (BSL). E jellegzetes kliniko-radiológiai kép és a varicella közötti valószínű oki kapcsolatot a nemzetközi szakirodalomban elsőként közöltem.
 - 4.2. Egy 14 éves leánybetegben az *akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal (AERRPS)* nevű tünetegyüttest kórisméztem. Szerológiai vizsgálatok szerint a kórkép kialakulásában enterovírus infekciónak is szerepe lehetett.
 - 4.3. Egy AIDS-beteg serdülőnél a gyermekkorban rendkívül ritka *progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML)* állapítottam meg, közöltem.
 - 4.4. Egy serdülő leány adenovírus-encephalitis kapcsán a ritka *mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)* kliniko-radiológiai szindrómát diagnosztizáltam.

5. A prodroma léte és jellemzői valamint az általános tünetek nem alkalmasak az **IE ill. ADEM elkülönítésére**, zavartság, súlyos tudatzavar és egyes góctünetek azonban jellemzőbbek ADEM-re, mint IE-re.
6. **Az egyes kórokokra jellemző klinikai tünetek:** görcsrohamok döntően a HSV és az EV encephalitist, míg paresis, piramisjel, beszédzavar és ataxia inkább az immunmechanizmussal megjelenő VZV encephalitist jellemezték.
7. A rutin liquorvizsgálat kiegészítése az **IgG/albumin index meghatározásával** a „negatív liquorleletek” számát csaknem a felére csökkentette.
8. **ADEM-ben a Fvs és az IgG/albumin index** magasabb volt, mint IE-ben.
9. A súlyosabb állapotú betegek **rutin diagnosztikájának részévé** tettem az **MRI-t**, melynek eredménye alapján az ADEM betegek immunterápiája, ill. a HSV encephalitis betegek antivirális kezelése hamarabb megkezdődhet.
10. **A betegek több mint fele szorult intenzív ellátásra**, különösen ADEM ill. HSV encephalitis esetén.
11. **Légzési elégtelenség rizikófaktorai** voltak a HSV etiológia, kóros MRI, egyes EEG-eltérések, leginkább a periodikus jelek. Hosszabb gépi lélegeztetésre hajlamosított az ADEM, a fokális és a periodikus EEG eltérés, a kóros MRI és a kóros liquorlelet.
12. Súlyos intracranialis nyomásfokozódás miatt 4 betegnél **dekompresszív craniectomiát** végeztünk, mely encephalitisben nem rutin eljárás. Egy betegünk életét sikerült vele megmenteni, ezért haladéktalan elvégzését minden, konzervatív kezelésre nem javuló intracranialis nyomásfokozódás esetén javasoljuk, encephalitises betegeken is.
13. **Maradványtünetek előfordulása:**
 - 13.1. *ADEM, súlyos tudatzavar, görcsök, az EEG-n észlelt súlyos funkciózavar, fokális, paroxysmalis ill. periodikus eltérések, valamint kóros MRI esetén maradvány-kép nagyobb valószínűséggel volt várható.*
 - 13.2. A legsúlyosabb maradványképek lényegesen gyakrabban alakultak ki *csecsemőkori* encephalitist követően.
 - 13.3. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis anyagunkban minden esetben maradvány nélkül gyógyult.
 - 13.4. A *postencephalitis epilepszia (PE) kialakulásának latenciája* fordított összefüggést mutatott annak súlyosságával. Ezt korábban csak két munkacsoport fogalmazta meg, jóval kisebb betegenyagon szerzett tapasztalataik alapján.
 - 13.5. *Agytörzsi tünetek* esetén a PE kockázata kisebb volt.
14. Az **akut szak kedvezőtlen kimenetelt (maradványtünetek és exitus) előrevetítő legjelentősebb tényezői között** - immunpatomechanizmus, HSV etiológia, súlyos tudatzavar, fokális görcs(ök), paresisek, piramisjelek, paroxysmalis jelek az EEG-ben, corticalis és/vagy subcorticalis jelzavar az MRI képen – szerepel a perifériás vérképben észlelt **alacsonyabb Fvs**, melyet más szerzők eddig nem emeltek ki.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat elkészítéséhez nyújtott segítségért köszönettel tartozom

- **szüleimnek**, akik minél több ismeret megszerzésére ösztönöztek és támogattak abban, hogy orvos lehessenek,
- **Dr. Pintér Sándor** professzor úrnak és a szolnoki Hetényi Géza Kórház Gyermekosztálya csapatának, akik elindítottak a minőségi munka irányába,
- **Dr. Schuler Dezső** professzor úrnak, a II. sz. Gyermekklinika korábbi igazgatójának, akinek javaslatára lettem gyermekneurológus,
- néhai **Dr. Kálmánchey Rozália** professzor asszonynak, aki bevezetett a gyermekneurológia alapjaiba, és szakmai igényességre ösztönzött,
- **Dr. Mészner Zsófiának**, a Szent László Kórház I. Gyermekosztálya korábbi vezetőjének, aki szakmai szabadságot biztosított a betegek ellátásában,
- **Dr. Trethon Andrásnak**, a Szent László Kórház Gyermekosztálya vezetőjének, aki munkámban szakmailag és emberileg is támogat,
- a **Szent László Kórház Gyermekosztályán** korábban és jelenleg **dolgozó valamennyi orvoskollégának**, különösen **Dr. Gellért Mária, Dr. Kalocsai Krisztina és Dr. Kulcsár Andrea** főorvosnőknek, akik infektológiai szemléletre tanítottak, és lehetővé tették, hogy energiáimat teljes mértékben a gyermekneurológiai betegek ellátására fordítsam, s ebben a rutin munka megosztásával messzemenően támogattak és támogatnak,
- a Szent László Kórház gyermekellátó osztályain és Gyermekrendelőjében dolgozó **valamennyi ápoló- és asszisztensnőnek**, akik segítettek a dolgozat alapját képező klinikai munka kivitelezésében,
- **Mészáros Mátyásné és Varga Istvánné EEG asszisztenseknek** az EEG felvételek gyakran technikailag nehéz körülmények között való elkészítéséért,
- a Szent László Kórház **Gyermekintenzív valamint Gyermekhematológiai és Csontvelő-transzplantációs Osztályán** dolgozó valamennyi kollégának, akik konzíliáriusi véleményemet is figyelembe véve, nagy szakmai tudással, gyakorlattal és segítőkészséggel a beteg gyermekek gyógyulását szolgálják,
- a Szent László Kórház és az Országos Epidemiológiai Központ **Mikrobiológiai Laboratóriumai munkatársainak**, különösen **Dr. Mihály Ilona** főorvosnőnek, hogy óriási tapasztalattal és a betegek iránti empátiával nyújtanak segítséget a gyermekkori encephalitisek okának felderítésében,
- **Dr. Radnai Zoltánnak**, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház főigazgatójának, aki lehetővé tette a képzésben való részvételemet,
- **Dr. Barsi Péter** egyetemi docensnek, a PTE Neuroradiológiai Tanszéke vezetőjének, **Dr. Rudas Gábor** főorvosnak, a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központja igazgatójának és **Dr. Várallyay Györgynek**, az MR Kutató Központ főorvosának a színvonalas MR vizsgálatok bármikori elvégzéséért, megfelelő interpretálásáért, és a nélkülözhetetlen konzultatív segítségükért,
- **betegeimnek és családjaiknak** megtisztelő bizalmukért, együttműködésükért.
- Hálával tartozom témavezetőmnek, **Dr. Fogarasi András** főorvos úrnak, aki nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.
- Köszönet illeti **Dr. Paksy András**t a statisztikai számítások elvégzéséért.
- Köszönöm **feleségem és gyermekeim** türelmét, mellyel elfogadták, hogy a munkámra fordított időt részben tőlük vettem el.