

POSTENCEFALITIČKI SINDROM U DJECE S KRPELJNIM MENINGOENCEFALITISOM

LJILJANA MIŠIĆ MAJERUS¹, ZLATKO SABOL², MAJA TOTH MRŠIĆ³, NEVENKA BUJIĆ¹,
OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE⁴, EVA RUŽIĆ SABLJIĆ⁵

Krpeljni meningoencefalitis u djece je pretežito bolest laganijeg kliničkog tijeka, ali u manjeg broja bolesnika može izazvati teške i trajne posljedice. Cilj ovog rada bio je istražiti učestalost i kliničke značajke postencefalitičkog sindroma u djece s krpeljnim meningoencefalitisom. Ovo istraživanje bazirano je na podatcima longitudinalnog kliničkog praćenja 112-ero djece s krpeljnim meningoencefalitisom u dobi od 2 do 14 godina, koja su bila liječena u razdoblju od 1979. do 2011. godine. U kliničkom praćenju rabili smo kvalitativnu procjenu učinka postencefalitičkog sindroma na svakodnevne životne navike i aktivnosti bolesnika. Kliničke simptome i znakove postencefalitičkog sindroma utvrdili smo u 35-ero (31,2%) bolesnika, značajno učestalije u skupini školske (38%) nego predškolske dobi (13%) ($p < 0,05$). Sindrom postencefalitičkog sindroma najčešće se ispoljavao kao glavobolja (74%), ataksija (34%) i poremećaj pokreta u vidu tremora te vrtoglavica (28%). Poremećaji pamćenja, pozornosti i koncentracije bili su prisutni u 26%, emocionalne smetnje (razdražljivost) u 23%, a promjene ponašanja (agresivnost i „čudno ponašanje“) u 11% ispitanika. Lagani ili tranzitorni postencefalitički sindrom imalo je 60%, srednje težak 31% i težak s trajnim posljedicama 9% (3% u cijeloj skupini bolesnika s krpeljnim meningoencefalitisom; oštećenje sluha u dvoje i hemipareza i epileptički napadaji u jednog bolesnika). Sindrom postencefalitičkog sindroma trajao je između 1-3 mjeseca do 10 i više godina. Našim istraživanjem nedvojbeno smo dokazali nazočnost postencefalitičkog sindroma kod naše djece s krpeljnim meningoencefalitisom.

Deskriptori: ENCEFALITIS, KRPELJNI; DIJETE, PREDŠKOLSKO; DIJETE

UVOD

Krpeljni meningoencefalitis (KME) virusna je infekcija središnjeg živčanog sustava (SŽS). Javlja se u manjim ili većim prirodnim žarištima, obično endemski, s povremenim epidemijским usponom (1-2). Virus se na čovjeka najčešće prenosi ubodom inficiranog krpelja iz roda *Ixodes ricinus*. Sekundarni, znatno rjeđi prirodni način stjecanja infekcije po-

vezuje se s konzumacijom svježeg mlijeka i mliječnih prerađevina koza, krava i ovaca, koje nakon uboda inficiranog krpelja izlučuju virus u mlijeko tijekom viremične faze bolesti (3-5). Oboljeti mogu sve dobne skupine, ali bolest je znatno rjeđa u djece. Prosječno 10%-20% svih prijavljenih slučajeva KME-a su djeca mlađa od 15 godina (6).

KME u djece je bolest lakšeg kliničkog tijeka, s većom prevalencijom aseptičkog meningitisa (>60%), a prognoza je mnogo povoljnija nego u odraslih bolesnika (7-11). No povremeno se i kod djece mogu javiti teški oblici bolesti s različitim stupnjevima poremećaja svijesti, epileptičkim napadajima, ataksijom, parezama kranijalnih i spinalnih živaca (12-15). Sklonost težem tijeku imaju djeca starija od sedam godina (3, 9, 12-13, 16-17). Teški slučajevi KME-a zabilježeni su također u novorođenčadi i dojenčadi (18-19).

Stadij oporavka može trajati od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ili go-

dina. Većina bolesnika se u potpunosti oporavi, no u oko jedne trećine djece s KME-om taj je stadij obilježen postencefalitičkim sindromom (PES-om) koji uključuje brojne, osobito neurološke i psihičke simptome/poremećaje, različite težine i trajanja (10-15, 18, 20-26). Učestalost teških sekvela u djece je deset puta manja nego u odraslih bolesnika (24). Liječenje je samo simptomsko. Aktivna, kontinuirana imunizacija danas je jedina mogućnost kontrole KME-a, s učinkom na smanjenje morbiditeta i mortaliteta (27).

SVRHA RADA

Svrha rada bila je istražiti učestalost i kliničke značajke PES-a u djece s KME-om u našoj populaciji.

ISPITANICI I METODE

Ovo prospektivno istraživanje u razdoblju od 1. siječnja 1979. do 31. prosin-

¹ Djelatnost za infektivne bolesti, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica

² Poliklinika za dječje bolesti „Dr. Sabol“, Zagreb

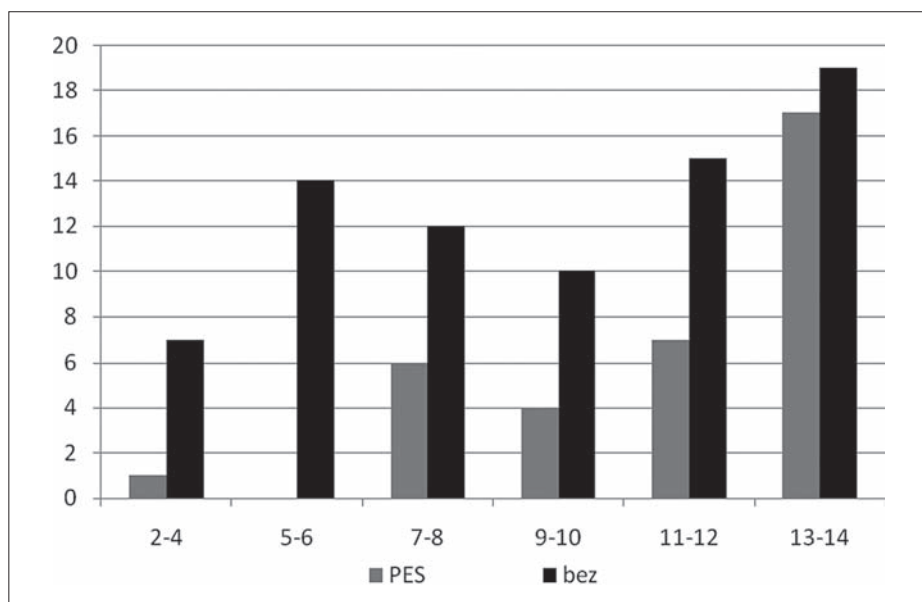
³ Dječji odjel, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica

⁴ Odjel za virusologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

⁵ Institut za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, Slovenija

Adresa za dopisivanje:

Prim. Ljiljana Mišić Majerus, dr. med., Ulica Tome Blažeka 10, 48 000 Koprivnica, e-mail: ljiljana.majerus@hi.t-com.hr



PES - postencefalitički sindrom

Slika 1. Dobna raspodjela bolesnika s krpeljnim meningoencefalitisom i postencefalitičkim sindromom (n=35) i bez postencefalitičkog sindroma (n=75)

ca 2011. godine uključilo je 115-ero djece s KME-om koja su u navedenom razdoblju bila liječena u Djelatnosti za infektivne bolesti i Djelatnosti za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici. Sva su djeca bila mlađa od 15 godina i imala su potvrđenu akutnu infekciju virusom KME-a. Za dokaz serumskih protutijela na virus KME-a od 1979. do 1996. godine rabljen je test reakcije vezanja komplementa (RVK). Četverostruki porast titra protutijela u parnim serumima (ili serokonverziju) uz odgovarajući klinički i likvorski nalaz tumačili smo kao pozitivan. Od 1997. godine serumski IgM i IgG protutijela određivali smo imunoenzimskim testom ELISA (Immuno-zyne FSME, Immuno AG, Vienna, Austria), koji je obavljen prema uputi proizvođača (28). Prisutnost IgM protutijela ili serokonverziju IgG protutijela (nakon negativnog nalaza u inicijalnom uzorku seruma) u obrađenim serumima smatrali smo nedvojbenim dokazom akutne infekcije. Za dokaz serumskih i likvorskih protutijela na *Borrelia burgdorferi sensu lato* (BBSL) (testiranje smo započeli 1986. godine) rabili smo test indirektna imunofluorescencije (engl. *Indirect Immunofluorescence Assay*, IIFA) bez apsorcije (29). Kao antigen rabljen je BBSL serotip 2 identificiran kao *Borrelia afzelii*. Titar serumskih protutijela jednak ili viši od 1:256 i likvorskih protutijela jednak ili viši od 1:16

tumačili smo kao pozitivan nalaz (30). Uzorci seruma uzeti su u akutnoj i rekonvalescentnoj fazi bolesti, u razmaku od četiri do šest tjedana nakon prvog pregleda. Serumi i likvor naših ispitanika obrađeni su u Odjelu za virologiju, sadašnjeg Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu, Odjelu za virusologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Ljubljani.

Svi ispitanici su do nastupa bolesti imali uredan psihomotorni razvoj i u svih smo utvrdili jasnu vremensku povezanost između akutne bolesti i pojave PES-a te isključili istodobnu infekciju s BBSL-om i bilo koji drugi uzrok nastanka toga sindroma. Kod svakog djeteta pratili smo tijekom i ishod bolesti u trajanju od jedne godine (u pojedinačnim slučajevima i duže). U prospektivnom praćenju bolesnika u 3-mjesečnim intervalima služili smo se detaljnim heteroanamnestičkim podacima zapažanja roditelja i nadležnih pedijataru ili obiteljskih liječnika, detaljnim tjelesnim i neurološkim pregledom, EEG-om, a u svih ispitanika sa simptomima i kliničkim promjenama PES-a (35 bolesnika) i pregledom psihologa. U kliničkom praćenju rabili smo kvalitativnu procjenu učinka PES-a na svakodnevne životne navike i aktivnosti utvrđenu od Kaisera (7) i Gunthera i sur. (31) te Haglunda i sur. (32). Sve

bolesnike smo ovom jednostavnom procjenom razdijelili u tri skupine: 1. bolesnici s laganim, tranzitornim PES-om bez značajnog učinka na kakvoću svakodnevnog života i s potpunim oporavkom unutar šest tjedana; 2. bolesnici sa srednje teškim PES-om koji se očitovao značajnim učinkom na kakvoću svakodnevnih životnih navika i aktivnosti, ali bez potrebe prilagođavanja, u trajanju više od tri mjeseca; 3. bolesnici s teškim PES-om koji su imali neurološka odstupanja kao što su pareze, poremećaj ravnoteže i koordinacije sluha i koji su zahtijevali prilagođavanje u njihovom svakodnevnom životu. Analizu i klasifikaciju težine PES-a obavio je subspecijalist neuropedijatar.

Tijekom 2011. godine ponovo smo klinički reevaluirali naše bolesnike. Nakon pregleda i intervju s njima i/ili njihovim roditeljima te njihovim pedijatarima i liječnicima obiteljske medicine donesena je procjena o tome jesu li i koliko dugo poslije završetka zadnjeg kontrolnog pregleda i dalje perzistirali simptomi PES-a, utvrđena njihova težina te postojanje trajnih posljedica.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“. Imali smo informativni pristanak bolesnika i/ili njihovih roditelja.

STATISTIČKA OBRADA

Za usporedbu kategorijskih varijabli među dobnim skupinama primijenjene su tablice kontingencije i χ^2 test. Kao statistički značajna, primijenjena je razina značajnosti $p < 0,05$.

REZULTATI

Od ukupno 115-ero bolesnika s preboljelim KME-om dugoročnu kvalitativnu procjenu PES-a na kraju istraživanja obavili smo u 112-ero bolesnika, 85 dječaka (75,8%) i 27 (24,1%) djevojčica (troje roditelja naših bolesnika odbilo je završnu kliničku procjenu njihovog stanja). U vrijeme akutne bolesti bolesnici su bili u dobi od 2-14 godina (srednja dob 10 godina). Klinički se bolest u 75-ero (67%) bolesnika manifestirala aseptičkim meningitisom (AM) i u 37-ero (33%) meningoencefalitisom (ME).

Simptome PES-a utvrdili smo u 35-ero (31,2%) bolesnika: 23 dječaka (65,7%) i 12 djevojčica (34,3%), u dobi od četiri do 14 godina (srednja dob 11,3 godine).

Dobna raspodjela bolesnika s KME-om i PES-om i bez PES-a prikazana je u slici 1. Od ukupno 30-ero djece predškolske dobi (do 7. godine) njih četvero (13,3%), a od 82-oje djece u skupini školske dobi (8-14 godina) njih 31 (37,8%) razvilo je simptome PES-a. Razlike su bile statistički značajne ($p=0,003$).

Od 75-ero djece s KME-om koji se klinički ispoljavao kao AM, 14-ero djece (18,7%), a u skupini 37-ero djece s ME-om njih 21 (56,7 %) pokazivalo je simptome PES-a. Veća učestalost razvoja PES-a među djecom s ME-om u odnosu na djecu s AM-om bila je statistički značajna ($p<0,001$).

Učestalost neuroloških simptoma i kliničkih promjena PES-a prikazana je u tablici 1. Sindrom PES-a najčešće se ispoljavao kao glavobolja, poremećaji ravnoteže, koordinacije pokreta (uključujući i tremor), s pojačanim tetivnim refleksima donjih ekstremiteta te osjećaj umora, odnosno opće slabosti.

Od kognitivnih smetnji najčešće su naši bolesnici u sindromu PES-a patili od smetnji pamćenja, koncentracije i pozornosti. Utvrdili smo ih u devet bolesnika (26%). Od emocionalnih promjena bolesnici su najčešće pokazivali pojačanu razdražljivost (23%), a od promjena ponašanja povremenu agresivnost (11%). Rezultati su prikazani u tablici 2.

Raspodjela ispitanika prema težini učinka PES-a na kakvoću svakodnevnog života i aktivnosti prikazana je u tablici 3. U većine naših bolesnika simptomi PES-a bili su lagani i tranzitorni sa spontanom regresijom unutar šest tjedana, dok je troje bolesnika s PES-om imalo ireverzibilne, teške i trajne posljedice (8,5%), odnosno 2,7% svih bolesnika s KME-om.

Trajanje PES-a prikazano je u tablici 4. PES je u naših bolesnika, ovisno o težini simptoma/poremećaja, trajao između 1-3 mjeseca do 10 i više godina.

Srednja dob bolesnika s PES-om, u vrijeme posljednje kliničke procjene obavljene 2011. godine, bila je 35,2 godine (raspon od 18 do 45 godina), a vrijeme proteklo od akutne bolesti do zadnje kliničke procjene kretalo se u rasponu od četiri do 32 godine (srednja vrijednost 24,7 godina).

RASPRAVA

Definicija PES-a prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti (ICD-10) Svjetske zdravstvene organizacije iz 1992. godine podrazumijeva kliničko stanje

Tablica 1. *Klinički neurološki znaci postencefalitičkog sindroma u 35-ero bolesnika prema kliničkim oblicima krpeljnog meningoencefalitisa*

Simptomi/kliničke promjene	Aseptički meningitis (n=14)		Meningoencefalitis (n=21)		Ukupno (n=35)	
	n	%	n	%	n	%
glavobolja	12	85,0	14	66,6	26	74,2
ataksija	5	35,7	7	33,3	12	34,2
tremor	2	14,2	8	38,0	10	28,5
vrtočlavlja	4	28,5	6	28,5	10	28,5
smetnje sluha	1	7,1	2	9,5	3	8,6
epilepsija			2	9,5	2	5,7
hemipareza			1	4,7	1	2,8
umor	3	21,4	6	28,5	9	25,7
opća slabost	3	21,4	6	28,5	9	25,7
pojačani refleksi	3	21,4	6	28,5	9	25,7
trajne posljedice*	1	7,1	2	9,5	3	8,6

*oštećenje sluha – 2 bolesnika; epilepsija i hemipareza – 1 bolesnik

Tablica 2. *Kognitivno-emocionalni poremećaji i promjene ponašanja u postencefalitičkom sindromu u 35-ero bolesnika prema kliničkim oblicima krpeljnog meningoencefalitisa*

	Aseptički meningitis (n=14)		Meningoencefalitis (n=21)		Ukupno (n=35)	
	n	%	n	%	n	%
Kognitivne smetnje						
pamćenje	2	14,2	7	33,3	9	25,7
koncentracija	2	14,2	7	33,3	9	25,7
pozornost	2	14,2	7	33,3	9	25,7
logičko razlučivanje	2	14,2	7	33,3	9	25,7
Emocionalne poteškoće						
emocionalna labilnost			3	14,2	3	8,6
strah			3	14,2	3	8,6
razdražljivost	3	21,4	5	23,8	8	22,8
rastresenost	2	14,2	4	19,0	6	17,1
nesanica	1	7,1	2	9,5	3	8,6
Promjene ponašanja						
agresivnost			4	19,0	4	11,4
depresija			2	9,5	2	5,7
apatija			2	9,5	2	5,7
izbjegavanje društva			2	9,5	2	5,7
“čudno ponašanje”			4	19,0	4	11,4

Tablica 3. *Težina učinka simptoma/poremećaja postencefalitičkog sindroma na kakvoću svakodnevnog života u 35-ero bolesnika prema kliničkim oblicima krpeljnog meningoencefalitisa*

Stupanj učinka PES-a	Aseptički meningitis (n=14)		Meningoencefalitis (n=21)		Ukupno (n=35)	
	n	%	n	%	n	%
lagani	10	71,4	11	52,3	21	60,0
srednje težak	3	21,4	8	38,0	11	31,4
težak	1	7,1	2	9,5	3	8,5

koje uključuje rezidualne promjene ponašanja što se javljaju u tijeku oporavka od bakterijskih ili virusnih encefalitisa. Simptomi ovog sindroma nisu specifični, a ovise o uzročniku i bolesnikovoj dobi u vrijeme nastanka infekcije.

Poremećaj je najčešće reverzibilan i uključuje opću slabost, apatiju ili razdražljivost, poteškoće učenja, pore-

mećaj sna i ritma uzimanja obroka hrane, promjene seksualne aktivnosti i sposobnosti rasuđivanja. Uz ove poremećaje mogu biti prisutni i različiti teži neurološki poremećaji kao što su pareze/paralize, gluhoća, afazija, apraksija, konstruktivna akalkulija (33).

Većina dosadašnjih istraživanja KME-a u dječjoj dobi bavilo se epi-

Tablica 4. Trajanje postencefalitičkog sindroma u 35-ero bolesnika s krpeljnim meningoencefalitisom prema kliničkom obliku bolesti

Vrijeme mjeseci/godine	Aseptički meningitis (n=14)		Meningoencefalitis (n=21)		Ukupno (n=35)	
	n	%	n	%	n	%
mjeseci						
1 - 3	5	35,7	9	42,8	14	40,0
4 - 6	1	7,1	2	9,5	3	8,5
7 - 12	3	21,4	3	14,2	6	17,1
godine						
2 - 5	2	14,2			2	5,7
6 - 10	3	21,4	4	19,0	7	20,0
> 10 (trajne sekvele)	1	7,1	2	9,5	3	8,5

demiološkim i kliničkim osobitostima ove bolesti (7-14, 17-18, 23-26). Dva prospektivna istraživanja bila su usmjerena na poredbenu analizu kliničkih značajki KME-a u djece i odraslih (7-8). Rezultati navedenih istraživanja potvrdili su spoznaju da je KME u djece rjeđa bolest, klinički lakšeg tijeka i boljeg ishoda nego u odraslih bolesnika. Nasuprot tome u literaturi nalazimo vrlo malo podataka o kliničkim značajkama postinfekcijskog oporavka, učestalosti i značajkama simptoma i kliničkih znakova PES-a kao i dugoročnoj prognozi i ishodu bolesti.

Naše prospektivno tridesetodgodišnje istraživanje prvo je u Hrvatskoj koje analizira PES u djece s KME-om. Tijekom tog razdoblja liječili smo ukupno 729-ero bolesnika s KME-om, od kojih su njih 115-ero (15,8%) bili djeca (do dobi od 15 godina). Ovaj omjer 6:1 u korist odraslih bolesnika u skladu je s izvješćima iz literature (6, 9, 13, 23-24). U posljednjih pet godina u srednjeeuropskim endemskim područjima udio djece u pobolu od KME-a znatno je manji (5,1% do 12,9%). Isti trend opadanja pobola od KME-a u dječjoj populaciji i mi smo uočili na području naše Koprivničko-križevačke županije. U istom razdoblju liječili smo samo četvero djece s KME-om.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da većina (68,8%) naših ispitanika nema nikakvih posljedica nakon preboljelog KME-a ili su one bile lagane, kratkog trajanja, bez značajnog učinka na kakvoću svakodnevnog života (18,7%). Preostali bolesnici (12,5%) razvili su srednje težak (9,8%) i težak (2,7%) oblik PES-a sa značajnim učinkom na svakodnevne životne navike i aktivnosti, potrebom prilagođavanja, u trajanju od jedne do deset pa i više godina. Približno iste rezultate nalazimo u jednoj slovenskoj i jednoj austrijskoj retrospektivnoj studiji

(12, 23). Zenz (20) je tijekom desetogodišnjeg razdoblja istraživao PES u 124-ero djece s KME-om. Trajne posljedice zabilježio je u više od 2,9% ispitanika. Izvješća iz drugih istraživanja su različita. Dok pojedina (9) nisu utvrdila trajne neurološke posljedice, Falk (10) je uočio da su djeca tijekom faze oporavka kroz neko vrijeme bila pojačano umorna i pospana. Većina istraživanja izvještava tek o pojedinačnim slučajevima bolesti s neurološkim sekvelama, uključujući ataksiju, pareze kranijalnih i spinalnih živaca, epileptičke napadaje, smetnje sluha (12, 13, 18-26). Njemački istraživači su utvrdili da gotovo jedna trećina djece nakon KME-a razvija post-virusni neurastenični sindrom koji uključuje glavobolju, umor, smetnje kognicije, neprilagođenost stresu, psihomotornu usporenost i ostale simptome koji mogu imati nepovoljan učinak na procese učenja u školi i djetetov razvoj, u trajanju od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (34). Zbirni rezultati svih dosad objavljenih istraživanja o KME-u u dječjoj dobi (uglavnom retrospektivnih), uzrokovanih zapadnim subtipom virusa KME-a, pokazuju da je učestalost dugotrajnih neuroloških oštećenja oko 2% (20/945 bolesnika), od kojih su polovica njih bile teške (12, 13, 23, 24). Samo jedna njemačka studija (22) ciljano je istraživala PES i ishod bolesti u djece s KME-om, u razdoblju između šest mjeseci i 11 godina (srednja vrijednost 3,2 godine) od početka bolesti. Praćenjem 19-ero djece s KME-om i poredbenom analizom sa 19-ero zdrave djece istraživanje je pokazalo da KME u djece nije lagana bolest.

Teži akutni tijek bolesti, trajne posljedice i smrtni ishod od KME-a u korelaciji su sa starijom dobi bolesnika (3, 7-9, 12). Za razliku od većine istraživača (8, 9, 11-13, 16, 17) Fritsch (23) ne nalazi

u svojoj populaciji ispitanika veću incidenciju meningoencefalitisa u starijoj skupini djece s KME-om. Svi su naši ispitanici (s izuzetkom jednog četverogodišnjeg djeteta) sa srednje teškim i teškim PES-om bili školske dobi (srednja vrijednost 10,7 godina) od kojih desetero (71,4%) s ME-om.

Glavobolje, prisutne i u bolesnika s AM-om i ME-om bile su povremene ili svakodnevne, kroz različita vremenska razdoblja, različite lokalizacije, jačine i trajanja. Pojedini ispitanici navodili su glavobolju kao trajnu posljedicu bolesti. Poremećaj ravnoteže i koordinacije pokreta (uključujući i tremor) bili su vodeći neurološki poremećaji PES-a u naših ispitanika školske dobi, u trajanju od četiri tjedna do šest mjeseci. Zabilježili smo ih u fazi oporavka i u petero bolesnika s AM-om. Za razliku od odraslih bolesnika ti se pokazatelji u djece rjeđe spominju u dosadašnjim istraživanjima (9, 12, 13, 23). Kaiser (7) je ataksiju zabilježio u 5,0% adolescenata. U izvješću Schmolckove i sur. (22) ataksija nije bila dijagnosticirana ni u jednog djeteta tijekom akutne faze bolesti. Pareze perifernih živaca nisu zabilježene u naših ispitanika tijekom akutne faze bolesti. Tjedan dana nakon izlaska iz bolnice jedna (0,8%) sedmogodišnja djevojčica razvija lijevostranu mlohavu hemiparezu, koja je ostala kao trajna posljedica bolesti. Čizman (13) opisuje šestero djece s oštećenjem spinalnih živaca, od kojih u dvoje (hemipareza i tetrapareza) ostaju kao trajna posljedica. Trajnu hemiparezu u petogodišnje djevojčice s KME-om objavio je i Fritsch (23) u svojoj retrospektivnoj studiji. Rakarova (12) izvještava o parezama u dvoje svojih ispitanika. Zenz i sur. (20) opisuju troje (12,9%) djece s trajnim neurološkim sekvelama (hemipareza, epilepsija, centralna gluhoća). Navedeni primjeri pokazuju da su teška trajna neurološka oštećenja zbog KME-a rijetka, ali moguća (11-14, 35-37).

Dosadašnja istraživanja izvještavaju i o parezama kranijalnih živaca u akutnoj fazi bolesti i/ili fazi oporavka, s promjenjivom učestalošću (9, 12, 13, 23). Mi smo ih dijagnosticirali u petero (4,5%) bolesnika kao parezu nervusa facialis, abducensa, statoakustikusa i glosofaringeusa. Ova neurološka odstupanja nastala su u akutnoj fazi bolesti i imala su povoljan tijek s relativno brzim oporavkom. Oštećenje sluha mnogo je češća posljedi-

ca infekcije virusom KME-a nego što se prije mislilo (podatci se uglavnom odnose na odrasle bolesnike). Bilo je prisutno u troje naših bolesnika (2,6%), od kojih u dvoje (dječak od deset i djevojčica od 14 godina) s trajnim gubitkom sluha. U akutnoj fazi bolesti jedno dijete navodilo je kratkotrajne smetnje sluha, a u djece s trajnim gubitkom sluha smetnje su nastupile u fazi oporavka. U literaturi se oštećenje sluha samo navodi kao moguća posljedica bolesti, ali točnih podataka o njihovoj prevalenciji nema. Zenz i s. ur. (20) tijekom desetogodišnjeg istraživanja zabilježili su centralni gubitak sluha samo u jednog ispitanika.

Malobrojna su izvješća o teškim smetnjama kognicije i ostalim mentalnim poremećajima u djece s KME-om (11-13, 22, 34, 35, 38). Mentalni poremećaji, uključujući smetnje kognicije, emocionalne poteškoće, promjene ponašanja najzastupljenija je skupina simptoma s kojom smo se susretali tijekom istraživanja PES-a. Kod većine djece ti su poremećaji trajali između šest i dvanaest mjeseci, u troje između pet i deset godina, a u jednoj, prema navodima majke, ostali su kao trajna posljedica.

Epileptički napadaji česta su pojava u djece s KME-om (12, 13, 20, 21, 23). Bili su prisutni u dvoje naših ispitanika (1,7%). U sedmogodišnje djevojčice epilepsija je ostala kao trajna posljedica KME-a.

Vrtoglavica, poremećaj sna, umor, pojačani refleksi na donjim ekstremitetima rjeđi su simptomi/znakovi PES-a s kojima smo se susretali tijekom istraživanja.

U osmero (7,1%) naših ispitanika PES se očitovao samo jednim simptomom/pokazateljem, u preostalih 27-ero (24,1%) ih je istodobno prisutno više, različite težine i trajanja.

Sve naše bolesnike smo i elektroencefalografski pratili i rezultate istraživanja objavili ranije (39). Nismo utvrdili značajniju korelaciju između nalaza EEG-a i težine PES-a. Istražujući EEG promjene u bolesnika s KME-om Lehtinen i Halonen (40) utvrdili su da EEG abnormalnosti mogu trajati godinama, čak doživotno nakon nestanka kliničkih simptoma bolesti. Rezultati longitudinalnog istraživanja koje je Schmolckova s. ur. (22) provela u djece s KME-om između šest mjeseci i 11 godina (srednja vrijednost 3,2 godine) nakon akutne bolesti pokazali su da je lagano do umjereno difuzno usporen EEG nalaz još prisutan u

60%, a trajni poremećaj pozornosti i koncentracije u 26% ispitanika. Autori zaključuju da se visoke učestalosti opisanih promjena u djece s KME-om mogu utvrditi samo u slučaju pomnog ciljanog i prospektivno provedenog istraživanja. Teško je odrediti jesu li simptomi/odstupanja PES-a i abnormalnosti u EEG-u posljedica preboljenog KME-a ili nekog novog neprepoznatog poremećaja koji je postojao i ranije, ali se ispoljio u fazi oporavka. Imajući u vidu poteškoće koje pojedina djeca s AM-om razvijaju u fazi oporavka, može se smatrati da je i kod njih u akutnoj fazi bolesti bila riječ o laganom, neprepoznatom ME-u. Ova posljednja zapažanja u skladu su i s rezultatima našeg istraživanja. Šestero djece s AM-om se u fazi oporavka žalilo na vrtoglavicu, imalo tremor, smetnje ravnoteže i koordinacije pokreta, u trajanju od dva mjeseca do pet godina. Kod jednog djeteta s AM-om oštećenje sluha je uslijedilo u fazi oporavka, ostalo je kao trajna posljedica.

ZAKLJUČAK

Našim dugogodišnjim istraživanjem nedvojbeno smo dokazali nazočnost PES-a i kod naše djece s KME-om. Oblikuju ga brojni, osobito neurološki i kognitivni simptomi/poremećaji različite težine i trajanja, koji kod pojedinih bolesnika imaju značajan učinak na kakvoću svakodnevnog života. U visokorizičnim endemskim područjima, uključujući i Koprivničko-križevačku županiju, preventivnim mjerama zaštite protiv KME-a možemo uspješno spriječiti nastanak bolesti, razvoj PES-a i trajne posljedice.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Kunz C. Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leidensia*. 1992;60:1-14.
- Kaiser R. Tick-borne encephalitis in southern Germany. *Lancet*. 1995;345:463.
- Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*. 2009;90:1781-94.
- Gešikova M, Sekeyova M, Stupalova S, Necas S. Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. *Intervirology*. 1975;5:57-61.
- Križ B, Beneš C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008). *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 2009;58:98-103.
- Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond - the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill*. 2008;13:1-8.
- Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany. 1994-1998: a prospective study of 656 patients. *Brain*. 1999;122:2067-78.
- Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avšič-Županc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection*. 2000;28:74-7.
- Lesničar G, Poljak M, Seme K, Lesničar J. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia. 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:612-7.
- Falk W, Lazarini W. TBE in childhood. U: Kunz C, ed. *Tick-borne encephalitis*. 1st ed. Vienna: Facultas Verlag; 1981:20-4.
- Kaiser R. Epidemiology and course of tick-borne encephalitis in Baden-Württemberg between 1994 and 1999: a prospective study of 731 patients. *Dtsch Med Wochenschr*. 2000;125:1147-53.
- Rakar R. Klopni meningoencefalitis pri otroku. U: Lešničar, ur. *Simpozij o klopem meningoencefalitisu*. Dobrna: Infektološka sekcija SZD; 1993: 37-41.
- Čizman M, Rakar R, Zakotnik B, Pokorn M, Arnez M. Severe forms of TBE in children. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111:484-7.
- Zoeherer B, Spork D, Zenz W. Frühsommermeningoencephalitis. *Klinik und Therapie*. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2003;151:1163-9.
- Brauchli YB, Gittermann M, Michot M, Krahenbuhl S, Gnehm HE. A fatal tick bite occurring during the course of tick-borne encephalitis vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:363-5.
- Donoso Mantke D, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill*. 2008;13pii:18848.
- Kaiser R. FSME im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift. Kinderheilkunde*. 2006;154: 1111-6.
- Jones N, Sperl W, Koch J, Holzmann H, Radauer W. Tick-borne encephalitis in a 17-day old newborn resulting in severe neurologic impairment. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:185-6.
- Iff T, Meier R, Olah E, et al. Tick-borne meningoencephalitis in a 6-week-old infant. *Eur J Pediatr*. 2005;164:787-8.
- Zenz W, Pansi H, Zoeherer B, et al. TBE in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:892-6.
- Kaiser R. Early summer meningoencephalitis in children and adolescent. A prospective study over 10 years in Baden-Württemberg and South Hessen. *Monatsschr Kindesheilk*. 2005;111:16.
- Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, Korinthenberg R. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European TBE in children. *J Child Neurol*. 2005;20:500-8.
- Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, et al. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and review of the literature. *Acta Paediatr*. 2008;97:535-8.
- Stahelin-Massik J, Zimmermann H, Gnehm HE. Tick-borne encephalitis in Swiss children 2000-2004. Five-year nationwide surveillance of epidemiologic characteristics and clinical course. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:555-7.
- Mauritz E, Schmolck H, Korinthenberg R. Neurologische Spätfolgen nach FSME Erkrankung im Kindesalter. *AP Paediatric*. 2004;3:41-2.
- Lindquist L. Tick-borne encephalitis (TBE) in childhood. *Acta Paediatr*. 2008;97:532-4.
- Heinz FX, Holzmann H, Essl A, et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2007;25:7559-67.
- Hofmann H, Heinz FX, Dippe X. ELISA for IgM and IGG antibodies against tick-borne encephalitis virus: quantification and standardization

- of results. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg. 1983; 55:448-55.
29. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursić V, Pfister HW, Einhaupt K. Serological diagnosis of Erythema migrans disease and related disorders. Infection. 1984;5:331-7.
30. Ružić-Sabljić E, Strle F, Cimperman J, Kotnik V. Vrednotenje imunofluorescentnega testa za dokazovanje Lyme boreliose. Zdrav Vestn. 1995;64: 63-7.
31. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. J Neurol. 1997;244:230-8.
32. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and review of the literature: Need for a vaccination strategy. Scand J Infect Dis. 1996;28:217-24.
33. Post-encephalitic syndrome. U: ICD-10: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992:67.
34. Zwiauer K. FSME im Kindesalter. Flug & Reisemedizin. 2002;9:23-4.
35. Duppenhalter A. Mehr FSME-Erkrankungen bei Kindern in der Schweiz. Padiatrie. 2001;2:20-2.
36. Walter JW. Kasuistik: Massive neurologische Ausfälle nach einer FSME-Erkrankung. Padiatrie Hautnah. 2004;2:100-3.
37. Fowler A, Studberg T, Eriksson M, Wickstrom R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. Eur J Paediatr Neurol. 2008;12:484-90.
38. Engman ML, Lindstrom K, Sallamba M, et al. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:570-4.
39. Mišić-Majerus Lj, Sabol Z, Toth-Mršić M, Bujić N, Đaković-Rode O, Ružić-Sabljić E. Klinički značaj elektroencefalografskih promjena u djece s krpeljnim meningoencefalitisom: tridesetogodišnje retrospektivno istraživanje. Paediatr Croat. 2011;55: 181-6.
40. Lehtinen I, Halonen JP. EEG findings in tick-borne encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47:500-4.

Summary

POST-ENCEPHALITIC SYNDROME IN CHILDREN WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Lj. Mišić Majerus, Z. Sabol, M. Toth Mršić, N. Bujić, O. Đaković Rode, E. Ružić Sabljčić

Tick-borne encephalitis is predominantly a disease with a milder clinical course in children, but in a small number of patients it may cause some severe and permanent sequels. The aim of this study was to investigate the prevalence and clinical characteristics of post-encephalitic syndrome in children with tick-borne encephalitis. The study was based on data obtained from longitudinal clinical monitoring of 112 children with tick-borne encephalitis aged 2-14 years, treated during the 1979-2011 period. In clinical monitoring, qualitative assessment of the post-encephalitic syndrome effect on everyday life habits and activities of patients was used. Clinical signs and symptoms of post-encephalitic syndrome were recorded in 35 (31.2%) patients, significantly more common among schoolchildren (38%) than preschool children (13%) ($p < 0.05$). Post-encephalitic syndrome most frequently manifested as headache (74%), ataxia (34%), as well as movement disorder (including tremor) and dizziness (28%). Memory, attention and concentration disorders were present in 26% of patients, emotional disturbances (irritability) in 23%, and behavioral changes (aggression and "strange behavior") in 11% of patients. Mild or transient post-encephalitic syndrome was recorded in 60%, moderately severe in 31%, and severe with permanent sequels in 9% of patients (3% of all patients with tick-borne encephalitis, with hearing loss in two and hemiparesis and epileptic seizure in one patient each). Post-encephalitic syndrome lasted for one to three months for up to more than ten years. In conclusion, this study undoubtedly proved the presence of post-encephalitic syndrome in study children with tick-borne encephalitis.

Descriptors: ENCEPHALITIS; TICK-BORNE; CHILD, PRESCHOOL; CHILD

Primljeno/Received: 22. 10. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 27. 11. 2012.