

AKUTNA NEKROTIZIRAJUĆA ENCEFALOPATIJA

RADENKA KUZMANIĆ ŠAMIJA, BERNARDA LOZIĆ, DRAGANA FRADELIĆ, KREŠIMIR KOLIĆ*

Akutna nekrotizirajuća encefalopatija izuzetno je rijetka bolest izvan područja istočne Azije i dosad je opisano tek desetak slučajeva. Klinička slika encefalopatije razvija se tijekom prodromalne virusne infekcije, pojavom konvulzivnih napadaja i poremećaja svijesti sve do kome. Prikazali smo dojenče s akutnom nekrotizirajućom encefalopatijom, koja se razvila u preeruptivnoj fazi egzantema subitum. Četvrti dan bolesti, pošto se temperatura normalizirala, izbija makulopapulozni, konfluirajući svijetloružičasti osip po trupu, vratu, licu i ekstremitetima. Povišeni titar imunoglobulina G i imunoglobulina M humanog herpes virusa – 6 dokazan je serološkim tehnikama. Dijagnoza je potvrđena pomoću slikovne pretrage mozga, magnetskom rezonancijom, kojom je vidljiva simetrična promjena signala u području talamusa i bijele tvari mozga, malog mozga i produžene moždine, a difuzijskim tehnikama (DWI i ADC mapama) vidljiv je karakterističan tzv. „tricolor pattern“. U terapiju je uključen acyclovir, kortikosteroidi i imunoglobulini. Stanje svijesti dojenčeta postupno se poboljšalo, međutim zaostale su trajne neurološke sekvele u smislu nevoljnih pokreta te blaže psihomotorne retardacije. Kod dojenčadi i djece s razvojem encefalopatije nakon prodromalne virusne infekcije, između ostalog, treba razmišljati i o akutnoj nekrotizirajućoj encefalopatiji. Brzo postavljanje dijagnoze, a time i pravodobno liječenje te bolji neurorazvojni ishod, jedino je moguće uz pomoć magnetske rezonancije na kojoj se kod akutne nekrotizirajuće encefalopatije uočava karakteristična simetrična distribucija lezije talamusa, pripadajuće bijele tvari, ponsa i produžene moždine.

Deskriptori: AKUTNA NEKROTIZIRAJUĆA ENCEFALOPATIJA, DOJENČE, MAGNETSKA REZONANCIJA, ADC MAPA, DIFUZIJSKO SNIMANJE

UVOD

Akutna nekrotizirajuća encefalopatija (ANE) pripada skupini akutnih encefalopatija koja se pretežno javlja u male djece i dojenčadi, posebno na području istočne Azije, Japana, Tajvana i Koreje, dok se u ostalim dijelovima svijeta javlja sporadično. Karakteristične su multifokalne simetrične lezije talamusa, pripadajuće periventrikularne bijele tvari, putamena, malog mozga te produžene leđne moždine. Prvi put su je opisali Mizuguchi i sur. 1995. godine (1).

U većini slučajeva bolest se razvija nakon sistemske virusne infekcije koju mogu uzrokovati različiti virusi; virus influenza A i B, herpes simplex virus (HSV),

coxsackie virus, rota virus i humani herpes virus (HHV) - 6 te mikoplazma. Najčešće se razvija nakon infekcije influenza virusom, dok je akutna nekrotizirajuća encefalopatija tijekom HHV-6 virusne infekcije rijetka, posebno u bijele rase, i dosad je opisano tek nekoliko slučajeva (2).

Etiologija je nepoznata, a budući da se virusi ne mogu otkriti u cerebrospinalnoj tekućini, kao npr. kod žarišnih, virusnih encefalitisa, to nas upućuje na vjerojatno imuno-posredovano oštećenje citokinima i drugim medijatorima upale, koji dovode do oštećenja krvno-moždane barijere s posljedičnim edemom, kongestijom i krvarenjem (3).

Klinički tijek ANE je fulminantan i u kratkom vremenu nakon vrućice i prodromalnih simptoma virusne infekcije dolazi do poremećaja svijesti i konvulzivnih napadaja (1).

Tijek bolesti je varijabilan, s visokom stopom smrtnosti, čak i do 30%. Smrt obično nastupa nekoliko dana nakon početka bolesti. Manje od 10% djece potpu-

no se oporavi, a preživjeli imaju ireverzibilne neurološke posljedice. Neki bolesnici imaju dobar odgovor na rano uključene kortikosteroide i imunoglobuline, dok je zasad specifična terapija nepoznata (2).

Ovo je, prema našim spoznajama, prvi opisani bolesnik s ANE u tijeku HHV-6 infekcije u Hrvatskoj.

PRIKAZ BOLESNIKA

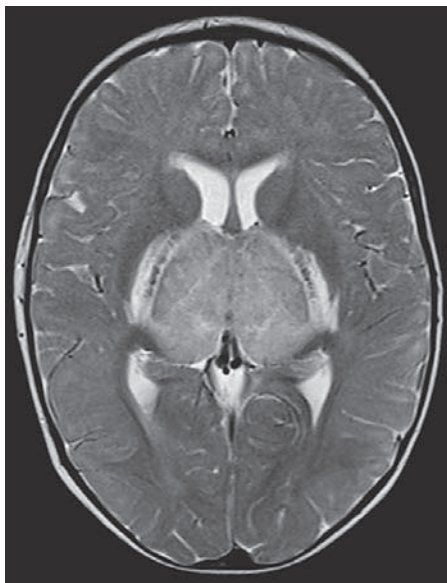
Cilj ovog rada je prikazati bolesnika s akutnom nekrotizirajućom encefalopatijom, koja se razvila nakon prodromalne virusne infekcije humanim herpes virusom – 6. Pretrage i istraživanja objavljena su u skladu s etičkim standardima. Nakon obrazloženja, dobiven je pristanak roditelja za prikaz slučaja.

Bolesnik je 8-mjesečno žensko dojenče koje dva dana prije prijma u bolnicu postaje visokofebrilno (do 39,9°C), sa znakovima infekcije gornjih dišnih putova, kašljem i rinorejom, a na sam dan prij-

* Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

Adresa za dopisivanje:

Doc dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, 21000 Split, Spinčićeva 1, e-mail: dada.samija@st.htnet.hr



Slika 1. Konvencionalni MR, T2 mjereno vrijeme, u akutnoj fazi bolesti pokazuje simetrično, obostrano hiperintenzivni signal u području talamusa i periventrikularne bijele tvari

Figure 1. Conventional magnetic resonance image findings in acute stage show axial T2-weighted images of symmetric hyperintensities bilaterally, located deep in the thalamus and periventricular white matter bilaterally

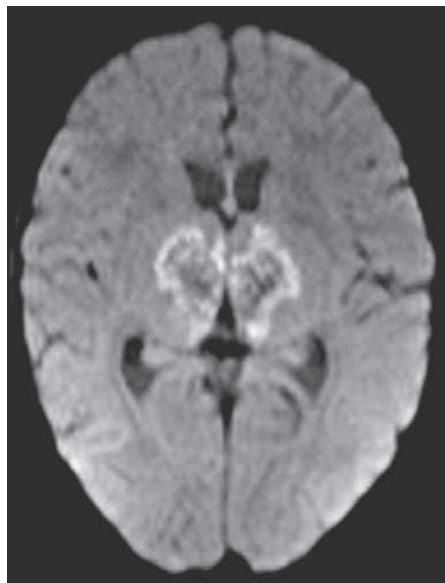
ma povraća uz proljevaste stolice te pojavu generaliziranog toničko-kloničkog konvulzivnog napadaja.

U trenutku prijma u bolnicu dojenče je bilo pri svijesti, razdražljivo, bez značajnijeg odstupanja u neurološkom statusu. No postupno tijekom nekoliko sati je postalo pospanije, teže se razbuđivalo i ponovno imalo konvulzivni napadaj. Poremećaj svijesti je postupno progredirao do sopora. Do dana prijma u bolnicu dojenče se uredno psihomotorno razvijalo i nije bilo teže bolesno. Obiteljska i epidemiološka anamneza bile su uredne.

Od laboratorijskih nalaza treba izdvojiti povišene vrijednosti proteina u cerebrospinalnoj tekućini (3523,90 mg/L), bez značajnije pleocitoze (leukociti 21/cmm, a eritrociti 3/cmm). U nalazu periferne krvi za izdvojiti su niže vrijednosti leukocita i trombocita, $2,1 \times 10^9$ L, odnosno $1,7 \times 10^{12}$ L.

Vrijednosti kreatin kinaze (578 U/L) i laktat dehidrogenaze (359 U/L) bile su blago povišene, uz uredne vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT). Osnovne metaboličke pretrage: glukoza, amonijak, laktat te acidobazni status bili su uredni.

PCR test za enterovirusnu RNA, varicella zoster DNA, herpes simplex 1/2 DNA, Parvo B19 DNA, citomegalovirusna



Slika 2. Difuzijskim tehnikama (DWI) prikazuje se povišenje signala obostrano u talamusima i rubno u periventrikularnoj bijeloj tvari

Figure 2. Diffusion-weighted image reveals increased diffusion in the thalami and periventricular cerebral white matter bilaterally

(CMV) DNA i Epstein Barr virusna (EBV) DNA te HHV-6 DNA u likvoru bili su negativni. Serološkim testiranjem nađene su povišene vrijednosti protutijela IgM i IgG za HHV-6, te IgG CMV, dok su ostali nalazi (varicella, toxoplasma, rubella, parvo B19, morbili, HSV, EBV, CMV IgG, B. burgdoferi u serumu i u likvoru) bili negativni. Nije provedeno testiranje na virus influenze, jer se bolesnik prezentirao izvan epidemije influenze.

Nakon obavljenih laboratorijskih pretraga te analize cerebrospinalne tekućine započeta je empirijska terapija antibioticima (ceftriakson) i antiviruscima (acyclovir).

Prva slikovna pretraga magnetskom rezonancijom učinjena je četvrti dan nakon početka bolesti (akutni stadij) i pokazala je obostrano periventrikularno i talamično, zone hiperintenzivnog signala u T2 (slika 1) i DWI sekvencijama (slika 2) te karakteristični „tricolor pattern“ na ADC mapama (visoki signal u centralnom dijelu talamusa, niski signal okolno te visoki signal pripadajuće bijele tvari (slika 3).

Četvrti dan bolesti, nakon normalizacije temperature, izbija makulopapulozni svijetloružičasti osip na trupu, vratu, licu i ekstremitetima, što upućuje na egzantemu subitum ili rozeolu infantum.

Nakon uvida u MR, u terapiju su uključene i visoke doze kortikosteroida te imunoglobulina. Nakon kompletiranja na-

laza seroloških pretraga te serološki postavljene sumnje na infekciju HHV-6 prekinuta je terapija i antibioticima i antiviruscima. Stanje svijesti dojenčeta postupno se poboljšalo, ali zaostaju trajne neurološke sekvele u smislu nevoljnih pokreta te blaže psihomotorne retardacije.

RASPRAVA

U ovom smo radu dali klinički i neuroradiološki prikaz 8-mjesečnog ženskog dojenčeta s akutnom nekrotizirajućom encefalopatijom. To je rijetka i fulminantna bolest s visokom stopom smrtnosti, koja se primarno javlja u području istočne Azije (1).

Opisani su sporadični slučajevi i širom svijeta i dosad je objavljeno desetak bolesnika na području Europe i Sjeverne Amerike u posljednjih desetak godina (4, 5, 6, 7, 8). Prema našim spoznajama ovo je prvi slučaj ANE-a opisan u Hrvatskoj.

Etiologija bolesti je nepoznata. Pretežno javljanje ANE-a u području istočne Azije implicira na moguću genetičku predispoziciju za razvoj bolesti ili mogući utjecaj patogena koji su vezani za određeno zemljopisno područje. Najčešći virus koji se povezuje s nastankom ANE-a je virus influenze A, manje učestali su virus Influenze B, HHV6 i HHV7, HSV i virus rubele i varicellae (1, 9, 10).

Viruse nije moguće detektirati u cerebrospinalnom likvoru bolesnika s ANE-om, kao što se npr. otkrivaju kod bolesnika sa žarišnim encefalitisima, što upućuje na to da ANE nije posljedica neposrednog djelovanja virusa na stanice i tkivo domaćina. Vjerojatnije je da je virusna infekcija okidač za razvoj neizravnih imuno-posredovanih učinaka pod djelovanjem citokina, kemokina i čimbenika rasta koji dovode do edema, kongestije i krvarenja bez znakova koji bi upućivali na direktnu virusnu invaziju (3, 11).

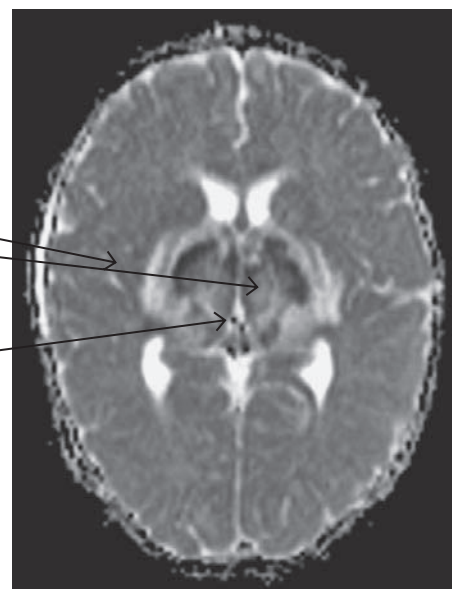
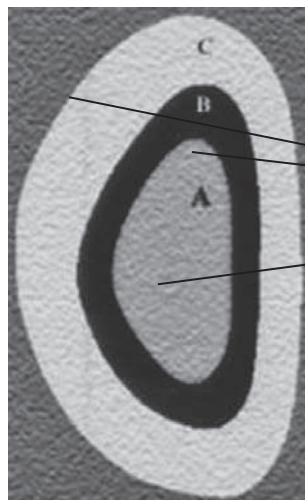
U našem se slučaju HHV-6 encefalopatija pojavila u preeruptivnoj fazi egzantema subitum, što je i potvrđeno povišenim vrijednostima protutijela IgM i IgG za HHV-6, dok HHV-6 DNA sekvencija nije potvrđena PCR dijagnostikom u cerebrospinalnom likvoru. Stoga odsutnost virusnog antigena u likvoru upućuje na to da citokini igraju odlučujuću ulogu u razvoju ANE-a u nekih bolesnika. HHV-6 DNA sekvencija u bolesnikovoj krvi nije ni zatražena, jer smatramo da su povišene vrijednosti protutijela IgM i IgG za HHV-6 dovoljan dokaz o prisutnosti infekcije HHV-6.

Klinički tijek bolesti u našeg bolesnika (brzi razvoj neuroloških simptoma nakon blaže virusne infekcije, konvulzije, poremećaj svijesti) u početku je upućivao na akutnu demijelinizirajuću encefalopatiju (ADEM). U razlikovanju tih dviju bolesti, koje imaju sličan klinički tijek, od velike je koristi magnetska rezonancija. Karakteristična područja distribucije lezije; obostrana, simetrična zahvaćenost talamusa, produžene moždine i malog mozga visoko su specifična za ANE. Također, snimke dobivene difuzijskim tehnikama (DWI) i snimke s kvantifikacijom difuzije (ADC mape) pokazuju karakterističan „tricolor pattern“, koji su prvi put opisali Albayram i sur. U talamusu centar lezije visokog je signala na ADC mapama, periferno od centralnog dijela lezije ADC vrijednosti su niske, dok opet izvan talamusa, u području pripadajuće bijele tvari mozga na ADC mapama se nalazi povišen signal (12).

Takav nalaz na ADC mapama dobro korelira s patohistološkim nalazom, visoki signal ADC u središtu talamusa povezuje se s nekrotičkim procesom, niske vrijednosti koeficijenta ADC periferno odraz su citotoksičnog edema, dok s druge strane, viši ADC koeficijent u području bijele tvari mozga odraz je vazogenog edema. Ta kombinacija centralne nekroze, okolnog citotoksičnog edema i perifernog vazogenog edema upravo rezultira „trobojnim obrascem“ (eng. „tricolor pattern“) na magnetskoj rezonanciji (12). Baš tako karakteristični nalaz magnetske rezonancije našli smo i u našeg bolesnika, čime smo potvrdili dijagnozu ANE-a.

Za razliku od ANE-a, ADEM je upalna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava, koja se u T2 i FLAIR sekvencijama prikazuje multifokalnim, asimetričnim, hiperintenzivnim promjenama signala pretežito bijele tvari mozga, ali i duboke sive tvari mozga. Demijelinizirajuće lezije pokazuju smanjenje difuzije na DWI prikazu, te smanjenje koeficijenta na ADC mapama u akutnom stadiju (13). Pored ADEM-a treba isključiti i akutni hemoragični encefalitis, koji je fulminantni oblik ADEM-a, kod kojeg dolazi do perivaskularnog krvarenja i nekrotizirajućeg vaskulitisa s asimetričnom distribucijom, predominantno u području frontalnog i parijetalnog režnja, što se na DWI i ADC mapama očituje kao povišen signal u središtu lezije, a snižen na periferiji lezije (14).

Karakteristična topografija i izgled lezija te tijek bolesti u našeg bolesnika



Slika 3. Akutni stadij ANE-a. ADC mapa pokazuje „tricolor obrazac“; u središtu talamusa visoki signal, periferno od centralne lezije vrlo niske vrijednosti koeficijenta, te izvan talamusa, u pripadajućoj bijeloj tvari, visoki koeficijent signala. (A: središte talamusa; B: periferno od središnje lezije talamusa; C: izvan talamičke lezije) (prilagođeno prema referenci 12)

Figure 3. Findings in acute stage of acute necrotizing encephalopathy: the ADC map shows three different patterns of the thalamus and cerebral white matter. The center of the lesions shows higher ADC values than those of normal parenchyma; the peripheral portion of central lesions shows very low ADC value and outside the thalamus and cerebral white matter there are high ADC values, i.e. findings compatible with vasogenic edema (A, center of thalamic lesions; B, periphery of the central thalamic lesions; C, outer portions of thalamic lesions) (adapted according reference 12).

isključuje druge bolesti kao što su mitohondrijske encefalopatije, uključujući Leighov sindrom. U Leighovom sindromu lezije su simetrične, a vidljiv je hiperintenzivni signal u T2 mjerenom vremenu, u području periakveduktalne sive tvari, bazalnih ganglija, produžene moždine, optičkog živca i leđne moždine, uz laktacidozu (15).

nikama (DWI, ADC mape) kojima se prikaže tipična simetrična promjena signala talamusa i bijele tvari mozga u obliku trobojnog obrasca.

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

LITERATURA

1. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: A novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev.* 1997; 19:81-92.
2. Ohsaka M, Houkin K, Takigami M, Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol.* 2006;34:160-3.
3. Kansagra SM, Gallentine WB. Cytokine storm of acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2011;45:400-2.
4. Campistol J, Gassio R, Pineda M, Fernandez-Alvarez E. Acute necrotizing encephalopathy of childhood (infantile bilateral thalamic necrosis): two non-Japanese cases. *Dev Med Child Neurol.* 1998; 40:771-4.
5. Kirton A, Busche K, Ross C, Wirrell E. Acute necrotizing encephalopathy in Caucasian children: two cases and review of the literature. *J Child Neurol.* 2005;20:527-32.
6. Mastroyianni SD, Giannis D, Voudris K, Skardoutsou A, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients: report of three cases and literature review. *J Child Neurol.* 2006;21:872-9.
7. Fasano A, Natoli GF, Cianfoni A, et al. Acute necrotizing encephalopathy: a relapsing case in a Euro-

ZAKLJUČAK

Prikazali smo dojenče s akutnom nekrotizirajućom encefalopatijom. Ovo je jedan od rijetkih slučajeva opisanih izvan područja istočne Azije i vjerojatno prvi slučaj dojenčeta s ANE-om u Hrvatskoj. Na akutnu nekrotizirajuću encefalopatiju, između ostalog, treba misliti u dojenčadi i starije djece s brzim progresijom neuroloških simptoma, konvulzijama, poremećajem svijesti, a koji se razvijaju nakon blaže virusne infekcije. Infekcija humanim herpes virusom-6 kod našeg bolesnika dovela je do neuroloških komplikacija, koje su se manifestirale u preeruptivnoj fazi egzantema subitum.

Brzo postavljanje dijagnoze i pravodobno liječenje, a time i bolji neurološki ishod, jedino je moguć magnet-skom rezonancijom, i to difuzijskim teh-

- pean adult. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79:227-8.
8. Bassuk AG, Burrowes DM, McRae W. Acute necrotizing encephalopathy of childhood with radiographic progression over 10 hours. Neurology. 2003; 60:1552-3.
 9. Tran TD, Kubota M, Takeshita K, Yanagisawa M, Sakakihara Y. Varicella associated acute necrotizing encephalopathy with a good prognosis. Brain Dev. 2001;23:54-7.
 10. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand Suppl. 2007;186:45-56.
 11. Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. Brain Dev. 2009;31:731-8.
 12. Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. Am J Neuroradiol. 2004;25:792-7.
 13. San Millan B, Teijeira S, Penin C, Garcia JL, Navarro C. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: report of a Spanish case. Pediatr Neurol. 2007;37:438-41.
 14. Mader I, Wolff M, Niemann G, Küker W. Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHM): MRI findings. Neuropediatrics. 2004;35:143-6.
 15. Diogo L, Cordeiro M, Garcia P et al. Value of brain magnetic resonance imaging in mitochondrial respiratory chain disorders. Pediatr Neurol. 2010; 42:196-200.

Summary

ACUTE NECROTIZING ENCEPHALOPATHY

R. Kuzmanić Šamija, B. Lozić, D. Fradelić, K. Kolić

Acute necrotizing encephalopathy is an extremely rare disease outside East Asia and only ten patients have been described so far. Rapid neurologic deterioration, seizures and coma occur after viral illness. We present a 8 month old patient with ANE from Croatia. A female infant developed dramatic neurologic symptoms in the pre-eruption stage of exanthema subitum. On the fourth day of illness, after which the temperature normalized, maculopapular rash of exanthema subitum appeared on the trunk, neck, face and extremities. Elevated titers of imunoglobulin M and imunoglobulin G antibodies to HHV-6 were found. The diagnosis was confirmed by magnetic resonance images. Apparent diffusion coefficient image revealed a specific „tricolor pattern“, slightly high signal in the center of the thalamic lesion, low signal in the surrounding thalamus, and high signal in the peripheral white matter. The patient was treated with acyclovir, high-dose corticosteroids and intravenous immunoglobulin, which resulted in gradual improvement of the symptoms and signs but the patient never attained her premorbid neurologic function. Early diagnosis and appropriate treatment may lead to better neurologic outcomes. The hallmark of this encephalopathy is multifocal, symmetric brain lesion, which can be visualized by magnetic resonance imaging.

Descriptors: ACUTE NECROTIZING ENCEPHALOPATHY, INFANTS, MAGNETIC RESONANCE IMAGES, ADC MAP, DIFFUSION WEIGHTED IMAGING

Primljeno/Received: 22. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2012.