

Kamila Cywińska¹, Aleksandra Derwich², Magdalena Figlerowicz¹, Katarzyna Mazur-Melewska¹

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci – zmienność sezonowa i problemy diagnostyczne na podstawie doświadczeń własnych z lat 2017–2018

Aseptic meningitis in children: seasonal variation and diagnostic problems as reflected in the authors' experiences from 2017–2018

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Pediatryczne Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Katarzyna Mazur-Melewska, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, e-mail: katarzynamelewska@ump.edu.pl

Streszczenie

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest najczęstszą infekcyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Zapadalność w Polsce, podobnie jak w krajach Europy Zachodniej, wynosi 6–8 przypadków na 100 tys./rok, przy czym największa jest u dzieci do 4 lat. **Cel pracy:** Szczegółowa analiza zachorowań na aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wśród dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem etiologii, przebiegu oraz wyników badań laboratoryjnych. **Materiał i metody:** Analizą retrospektywną objęto 59 dzieci w wieku od 2,5 miesiąca do 17 lat, u których na podstawie przeprowadzonej diagnostyki klinicznej rozpoznano aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. **Wyniki:** W okresie od maja do października 2018 roku hospitalizowano 44 dzieci w wieku $7,99 \pm 3,93$ roku z rozpoznaniem nieropnego (aseptycznego) zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. U 9 (20,5%) pacjentów stwierdzono neuroinfekcję o etiologii enterowirusowej, u 8 (18,2%) *Borrelia burgdorferi*, u 5 (11,3%) EBV, a u 2 (4,5%) HHV-7. U 20 dzieci (45,5%) nie udało się ustalić przyczyny zakażenia. Najdłuższa hospitalizacja wiązała się z neuroboreliozą. W 2017 roku, w analogicznych miesiącach, w Klinice hospitalizowano 15 pacjentów z omawianym rozpoznaniem. Etiologia przedstawiała się następująco: nieokreślona – 9 pacjentów (60%), enterowirusowa – 2 (13%), EBV – 2 (13%), *Parvovirus B19* – 1 (7%) i *VZV* – 1 (7%). **Wnioski:** W 2018 roku odnotowano 3-krotnie wyższą liczbę hospitalizacji związanych z aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w stosunku do analogicznego okresu roku 2017, z utrzymującą się przewagą zachorowań chłopców. Dominowała etiologia nieokreślona. Wśród ustalonych przyczyn najczęstszą były enterowirusy. W 2018 roku, w przeciwieństwie do roku 2017, odnotowano przypadki hospitalizacji związanych z neuroboreliozą. Za jedną z przyczyn niedostatecznej identyfikacji patogenów neurotropowych uznano niepełne wykorzystanie metody łańcuchowej reakcji polimerazy przy ich identyfikacji. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego nie stanowiło elementu różnicującego etiologię aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Słowa kluczowe: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, neuroborelioza, dzieci

Abstract

Meningitis is the most common infectious disease of the central nervous system both in children and in adults. The incidence of the disease in Poland, similar to Western Europe, is 6–8 cases per 100,000/year, with the highest figure for children up to 4 years of age. **Aim of the study:** The aim of the study was to make a detailed analysis of aseptic meningitis cases in children, with a focus on aetiology and course of the disease, and laboratory results. **Materials and methods:** A retrospective analysis was performed on a group of 59 children aged between 2.5 months and 17 years in whom aseptic meningitis was diagnosed based on clinical evaluation. **Results:** Between May and October 2018, 44 children aged 7.99 ± 3.93 were hospitalised with the diagnosis of nonpyogenic (aseptic) meningitis. In 9 patients (20.5%), enteroviral neurological infection was found, and in 8 (18.2%) *Borrelia burgdorferi*, in 5 (11.3%) EBV and in 2 (4.5%) HHV-7 neurological infection was diagnosed. For 20 children (45.5%), the cause of infection could not be established. The longest hospitalisation time was associated with Lyme neuroborreliosis. In the same months of 2017, 15 patients were hospitalised at our department with aseptic meningitis. The numbers of cases for different causes were: undetermined – 9 patients (60%), enteroviral – 2 (13%), EBV – 2 (13%), *Parvovirus B19* – 1 patient (7%) and *VZV* – 1 patient (7%). **Conclusions:** In 2018, a threefold increase was observed in the number of hospitalisations associated with aseptic meningitis in relation to the same period of 2017, with a lasting predominance of boys. Most frequently, the aetiology was undetermined. Among the cases in which the cause was established,

the most common aetiology was enteroviral. In 2018, unlike in 2017, cases of hospitalisation for neuroborreliosis were recorded. Incomplete utilisation of the polymerase chain reaction method was considered to be one of the causes of insufficient identification of neurotropic pathogens. A general examination of the cerebrospinal fluid did not differentiate between causes of aseptic meningitis.

Keywords: aseptic meningitis, neuroborreliosis, children

WSTĘP

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR) jest najczęstszą infekcyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zarówno u dzieci, jak i u dorosłych⁽¹⁾.

Zapadalność na ZOMR w Polsce, podobnie jak w krajach Europy Zachodniej, wynosi 6–8 przypadków na 100 tys./rok, przy czym największa jest u dzieci do 4 lat, u których sięga 40 przypadków na 100 tys./rok. Za przyczynę zwiększonej częstości występowania ZOMR u niemowląt i małych dzieci uważa się słabo rozwinięte mechanizmy odporności komórkowej i humoralnej oraz zwiększoną przepuszczalność bariery krew–płyn mózgowo-rdzeniowy⁽²⁾.

Stan zapalny przestrzeni podpajęczynówkowej prowadzi do równoczesnego podrażnienia opon mózgowych, co manifestuje się klinicznie występowaniem dolegliwości bólowych głowy, nudności, wymiotów i gorączki. Stwierdzenie obecności objawów oponowych w badaniu podmiotowym sugeruje występowanie ZOMR u pacjenta. Opis objawów najczęściej wykorzystywanych w diagnostyce ZOMR przedstawiono w tab. 1. Badaniem rozstrzygającym jest analiza biochemiczna płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) pobranego od chorego, w którym stwierdza się podwyższoną w stosunku do normy wiekowej liczbę leukocytów^(2,3).

Powszechnie stosowany podział ZOMR opiera się na wykazaniu w klasycznych badaniach mikrobiologicznych obecności czynnika etiologicznego choroby. Na tej podstawie wydzielono ZOMR ropne i nieropne – aseptyczne (A-ZOMR). Ropne ZOMR, wywołane najczęściej przez bakterie otoczkowe, charakteryzują się granulocytarnym odczynem w PMR, co warunkuje jego ropny charakter⁽⁴⁾. W Polsce najczęstszą przyczyną ZOMR u dzieci starszych

i osób dorosłych są *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typu b. U noworodków i małych dzieci dominują zapalenia wywołane przez pałeczki *Escherichia coli* oraz *Streptococcus agalactiae*⁽⁵⁾. A-ZOMR charakteryzują się przewagą limfocytów w badanym PMR. W ich patogenezie mają udział wirusy, atypowe bakterie, grzyby oraz czynniki nieinfekcyjne (tab. 2).

Wrotami zakażenia dla patogenów neurotropowych są układ oddechowy, przewód pokarmowy, układ moczowo-płciowy oraz uszkodzona skóra. Po pierwotnej replikacji drobnoustrojów w miejscu wniknięcia zakażenie OUN może nastąpić na drodze krwiopochodnej lub poprzez nerwy obwodowe. Wśród czynników rozprzestrzeniających się drogą krwi w przebiegu wiremii pierwotnej lub wtórnej wymienia się m.in. wirusy: cytomegalii (*Cytomegalovirus*, CMV), Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*, EBV), ludzki jelitowy cytopatogeny wirus sierocy (*enteric cytopathogenic human orphan virus*, ECHO), *Coxsackie* oraz wirus grypy. Rozsiew neuronalny jest typowy dla wirusów opryszczki (*Herpes simplex virus*, HSV), ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*, VZV), wścieklizny, polio i koronawirusów. Transport czynnika zakaźnego odbywa się w tej sytuacji wewnątrz aksonów i/lub przez zakażenie komórek okołonewrowych⁽³⁾.

Diagnostyka ZOMR, niezależnie od etiologii, opiera się na badaniu PMR, pobranego najczęściej drogą nakłucia lędźwiowego. Typowy wynik wskazujący na A-ZOMR wykazuje obecność kilku do kilkuset leukocytów w 1 µl badanego PMR, w przeważającej liczbie limfocytów. Stężenie białka może być prawidłowe lub nieco podwyższone⁽⁵⁾.

W celu ustalenia etiologii A-ZOMR krew i PMR chorego poddaje się badaniom serologicznym i molekularnym. Badania krwi, wykonywane najczęściej przy użyciu testów immunoenzymatycznych (*enzyme-linked immunosorbent*

Objaw	Badanie kliniczne
Szttywność karku	Ograniczenie biernego przygięcia głowy do klatki piersiowej
Objaw Brudzkiego górny	Odruchowe zgięcie kończyn dolnych w stawach kolanowych i biodrowych w trakcie zbliżania brody do klatki piersiowej w czasie badania sztywności karku
Objaw Brudzkiego dolny	Odruchowe zgięcie kończyn dolnych w stawach kolanowych i biodrowych przy uciśnięciu spojenia łonowego
Objaw Kerniga	Ograniczenie wyprostu w stawie kolanowym powyżej 135 stopni u chorego pozostającego w pozycji leżącej, z kończyną dolną zgiętą w stawach kolanowych i biodrowych; objaw symetryczny
Objaw Flatau	Rozszerzenie źrenic przy próbie badania sztywności karku
Objaw Amossa	Wsparcie na wyprostowanych kończynach górnych, rozstawionych do tyłu i na boki przy próbie siadania
Objaw Hermana	Grzbietowe zgięcie paluchów stóp w odpowiedzi na próbę przygięcia głowy do klatki piersiowej

Tab. 1. Objawy oponowe wykorzystywane w diagnostyce ZOMR

assay, ELISA), mają jedynie charakter pomocniczy, gdyż nie potwierdzają jednoznacznie transmisji patogenu do OUN. Dużo większą wartość mają badania PMR, przeprowadzane w większości metodami molekularnymi, przy wykorzystaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR), które umożliwiają identyfikację większości patogenów wirusowych⁽⁶⁾. Ze względu na brak standaryzacji metody PCR w przypadku zakażenia *Borrelia* sp. zalecane jest wykonywanie testów serologicznych z PMR⁽⁷⁾. Dodatkowo w przypadku patogenów wirusowych przewodu pokarmowego, zwłaszcza polio, wykonuje się badania próbek kału chorego⁽⁸⁾.

CEL PRACY

Celem pracy była szczegółowa analiza zachorowań na A-ZOMR wśród dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem

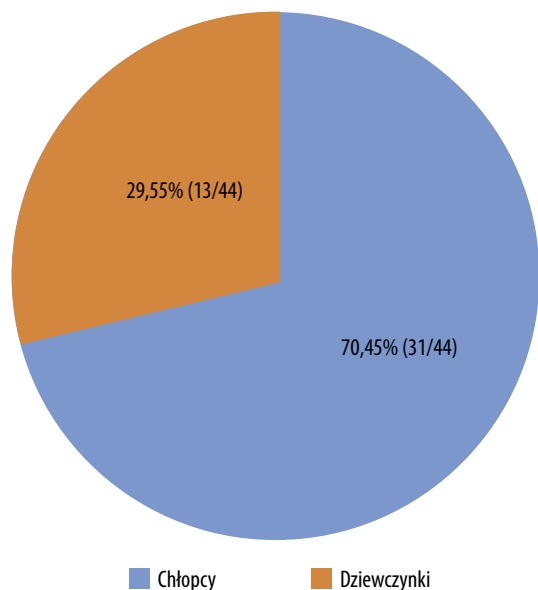
Przyczyny infekcyjne	Przyczyny nieinfekcyjne
<p>Wirusy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enterowirusy – polio, <i>Coxsackie</i>, ECHO • HSV typu 1 i 2 • VZV • CMV • EBV • HHV-6, HHV-7 • adenowirus, rinowirus, wirus grypy A i B 	<p>Poinfekcyjne/poszczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> • różyczka • ospa wietrzna • szczepionka przeciwko wściekliznie • szczepionka przeciwko krztuścowi • szczepionka przeciwko grypie • szczepionka przeciwko żółtej gorączce
<p>Bakterie atypowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Mycoplasma tuberculosis</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> • <i>Treponema pallidum</i> • <i>Brucella</i> • <i>Leptospirosis</i> 	<p>Leki</p> <ul style="list-style-type: none"> • niesteroidowe leki przeciwzapalne • amoksylicyna, trimetoprim + sulfametoksazol • azatiopryna • immunoglobuliny • metotreksat • allopurinol • karbamazepina • sulfasalazyna
<p>Grzyby</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> 	<p>Choroby układowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • toczeń układowy • ziarniak Wegenera • zapalenie naczyń OUN • reumatoidalne zapalenie stawów • zespół Kawasaki • sarkoidoza
<p>Pasożyty</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Bartonella henselae</i> • <i>Naegleria</i> 	<p>Nowotwory</p> <ul style="list-style-type: none"> • białaczka • guzy mózgu
<p>Riketsje</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka plamista Gór Skalistych • tyfus 	<p>Infekcje sąsiednich struktur: ropnie mózgu i opon mózgowych</p> <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie pajęczynówki • migrena • zapalenie układu moczowego
<p>EBV – Epstein–Barr virus, wirus Epsteina–Barr; ECHO – enteric cytopathogenic human orphan virus, ludzki jelitowy cytopatogeny wirus sierocy; CMV – cytomegalovirus, wirus cytomegalii; HHV-6 – human herpesvirus-6, ludzki herpesvirus typu 6; HHV-7 – human herpesvirus-7, ludzki herpesvirus typu 7; HSV – Herpes simplex virus, wirus opryszczki; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; VZV – Varicella zoster virus, wirus ospy wietrznej i półpaśca.</p>	

Tab. 2. Najczęstsze przyczyny A-ZOMR⁽⁴⁾

etiologii, przebiegu oraz wyników badań laboratoryjnych na podstawie danych retrospektywnych jednego ośrodka.

MATERIAŁ I METODY

Analizą retrospektywną objęto dokumentację 59 dzieci w wieku od 2,5 miesiąca do 17 lat, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z rozpoznaniem A-ZOMR w dwóch analogicznych okresach: od maja do października 2017 i 2018 roku. Za podstawę zakwalifikowania dokumentacji do analizy przyjęto rozpoznanie końcowe ustalone przez lekarza prowadzącego pacjenta na oddziale klinicznym, potwierdzone każdorazowo przez specjalistę z zakresu chorób zakaźnych. Za czas wyjściowy dla analizy przyjęto rok 2018, ze względu na obserwowaną zwiększoną zachorowalność na A-ZOMR. Rok 2017 przyjęto jako punkt odniesienia dla potwierdzenia obserwacji klinicznej odnośnie do wzrostu liczby pacjentów. Rozpoznanie A-ZOMR ustalano na podstawie objawów klinicznych, badań biochemicznych i serologicznych krwi oraz badań biochemicznych, serologicznych i molekularnych PMR pobranego od pacjentów. Analizą retrospektywną objęto dane pochodzące z badań klinicznych i laboratoryjnych z chwili przyjęcia pacjenta na oddział. U każdego dziecka wykonywano dokładne badanie przedmiotowe pediatryczne, pobierano krew w celu wykonania badań morfologii i rozmazu, oznaczenia stężeń białka C-reaktywnego, prokalcytoniny, kreatyniny, fibrynogenu, międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*international normalised ratio*, INR), czasu kaolinowo-kefalinowego i aktywności aminotransferaz. Dodatkowo zabezpieczano próbki krwi, które wykorzystywano do ustalenia etiologii zakażenia we wskazanych poniżej laboratoriach. Bezpośrednio po wysunięciu podejrzenia A-ZOMR pacjenci byli kwalifikowani do wykonania punkcji lędźwiowej w celu uzyskania PMR do dalszych badań laboratoryjnych. U wszystkich dzieci nakłucie lędźwiowe było poprzedzone badaniem neuroobrazowym głowy, wykonanym z zastosowaniem tomografii komputerowej przy użyciu 128-warstwowego aparatu SOMATOM Definition AS marki Siemens w Zakładzie Radiologii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera w Poznaniu, w celu wykluczenia zmian ogniskowych w mózgowiu. W uzyskanym PMR oznaczano liczbę leukocytów, stężenia białka i glukozy. Dodatkowo wykonywano rozmaz manualny PMR, aby określić odsetek komórek limfocytarnych. Badania biochemiczne krwi i PMR, badanie bakteriologiczne PMR oraz oznaczenia immunoenzymatyczne krwi w kierunku wirusów CMV i EBV zostały wykonane w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera w Poznaniu. Badania serologiczne krwi metodą ELISA w kierunku *Mycoplasma pneumoniae*, wirusów HSV typu 1 i 2, enterowirusów i kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) wykonywano w Wojewódzkiej Stacji Sanitarnej i Epidemiologicznej w Poznaniu. Badania mające na celu identyfikację *Borrelia burgdorferi* w surowicy krwi oraz PMR przeprowadzono w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Świącickiego w Poznaniu,



Ryc. 1. Rozkład płci pacjentów hospitalizowanych w 2018 roku (n = 44)

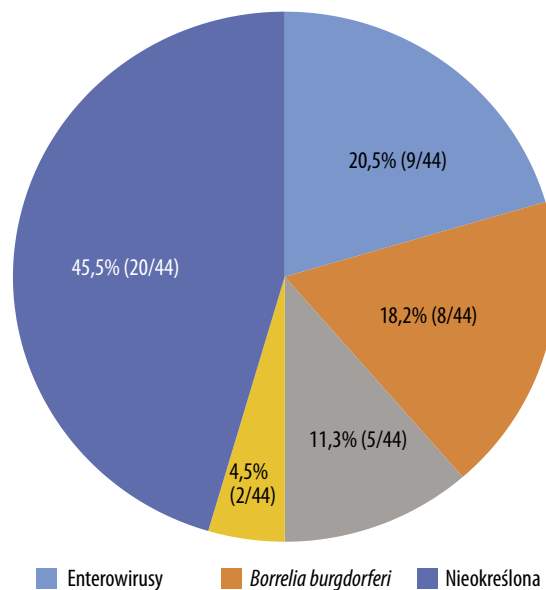
opierając się na zasadzie dwustopniowej diagnostyki: najpierw test ELISA u wszystkich pacjentów, potem test potwierdzający metodą Western Blot dla próbek dodatnich⁽⁷⁾. Badanie molekularne PMR metodą jakościową PCR w czasie rzeczywistym (*real time*, RT – RT-PCR), tzw. panel *meningitidis* na obecność patogenów neurotropowych (*Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, CMV, *Enterovirus*, HSV-1, HSV-2, HSV-3, *Human parechovirus*, VZV, *Cryptococcus neoformans/gattii*), wykonywano w Laboratorium ALAB w Warszawie.

Analiza statystyczna opracowywanych danych została wykonana z użyciem programu GraphPad Prism version 5.01 for Windows, GraphPad Software Inc.

WYNIKI

W okresie od maja do października 2018 roku w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu hospitalizowano 44 dzieci z rozpoznaniem A-ZOMR. W badanej grupie dziewczynki stanowiły 29,5% (13 osób), a chłopcy 70,5% (31 osób) (ryc. 1). Średnia wieku wynosiła 8 lat ($7,99 \pm 3,93$). W 2017 roku, w analogicznych miesiącach, w Klinice hospitalizowano jedynie 15 pacjentów [dziewczynki – 27% (4 osoby), chłopcy – 73% (11 osób)] z rozpoznaniem A-ZOMR.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ustalono, że wśród dzieci hospitalizowanych w 2018 roku dominowała etiologia enterowirusowa, którą potwierdzono u 9 pacjentów (20,5%), u 8 (18,2%) jako przyczynę A-ZOMR wskazano krętka *Borrelia burgdorferi*, u 5 (11,3%) – EBV, a u 2 (4,5%) – ludzki herpeswirus typu 7 (*human herpesvirus-7*, HHV-7) (ryc. 2). U 20 dzieci (45,5%) nie udało się ustalić przyczyny zakażenia (etiologia



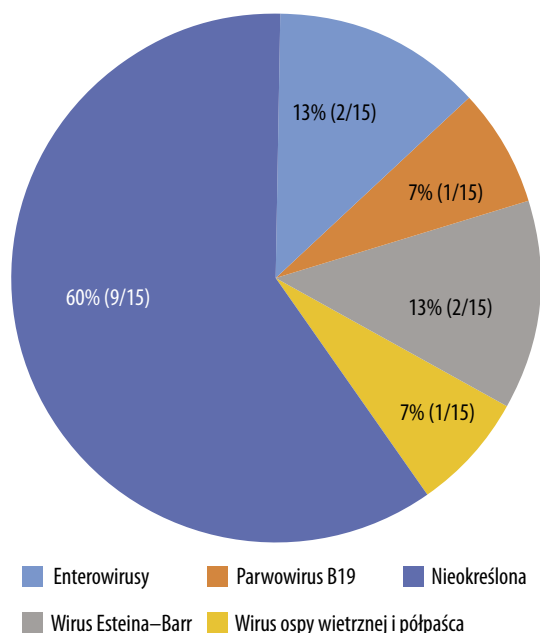
Ryc. 2. Etiologia A-ZOMR w roku 2018 (n = 44)

nieokreślona) (ryc. 2). Wśród dzieci leczonych w 2017 roku etiologia A-ZOMR przedstawiała się następująco: nieokreślona – 9 pacjentów (60%), enterowirusowa – 2 (13%), EBV – 2 (13%), parwowirus B19 – 1 (7%) i VZV – 1 (7%) (ryc. 3). Szczegółową analizę objęto dzieci hospitalizowane w 2018 roku, ustalając, że głównymi objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów były silne bóle głowy (71%), gorączka (60%) lub stan podgorączkowy (14%), wymioty (44%) i osłabienie (23%). Pozostałe objawy występujące u dzieci przy przyjęciu to nudności (18%), światłowstręt (5%) oraz obniżony nastrój (4%).

U dzieci z rozpoznaną neuroboreliozą dominował charakter podostrej dolegliwości (dłużej trwający ból głowy, stany podgorączkowe, pogorszenie samopoczucia, słabo wyrażone objawy oponowe lub ich brak). U 3 spośród 8 pacjentów rozpoznano rumień wędrujący, 1 pacjentka prezentowała objawy obwodowego porażenia nerwu twarzonego. Na ukłucie przez kleszcza zwrócono uwagę w wywiadzie tylko u 1 dziecka.

Analizując wykorzystywane w diagnostyce w 2018 roku metody identyfikacji drobnoustrojów (tab. 3), można odnotować, że zakażenie enterowirusowe potwierdzono u 3 dzieci wyłącznie na podstawie analizy krwi testem ELISA, a u 4 – wyłącznie badaniem PMR metodą PCR. Tylko u 2 pacjentów uzyskano jednocześnie dodatnie wyniki obu badań. W przypadku zakażenia EBV dodatni wynik w surowicy krwi (test ELISA) uzyskano u 4 chorych. U 1 dziecka uzyskano dodatnie wyniki zarówno w surowicy krwi, jak i w PMR. Zakażenie HHV-7 zostało zidentyfikowane wyłącznie metodami molekularnymi w PMR (PCR). U 4 chorych z A-ZOMR o etiologii *Borrelia burgdorferi* uzyskano jedynie dodatnie wyniki krwi. U następnych 4 pacjentów rozpoznanie potwierdzono badaniem PMR (tab. 4).

W pracy podjęto próbę ustalenia zależności pomiędzy etiologią A-ZOMR a wiekiem pacjentów oraz wartościami



Ryc. 3. Etiologia A-ZOMR w roku 2017 (n = 15)

Etiologia	Surowica (ELISA)	PMR (PCR)	Surowica + PMR
Enterowirusy (n = 9)	3	4	2
EBV (n = 5)	4	0	1
HHV-7 (n = 2)	0	2	0

EBV – Epstein-Barr virus, wirus Epsteina-Barr; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, immunoenzymatyczny test fazy stałej; HHV-7 – human herpesvirus-7, ludzki herpeswirus typu 7; PCR – polymerase chain reaction, łańcuchowa reakcja polimerazy; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy.

Tab. 3. Rozkład dodatnich wyników stanowiących podstawę rozpoznania etiologii A-ZOMR w 2018 roku

Etiologia	Surowica		PMR
	ELISA (+)	Western Blot (+)	ELISA (+)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	3	1	4

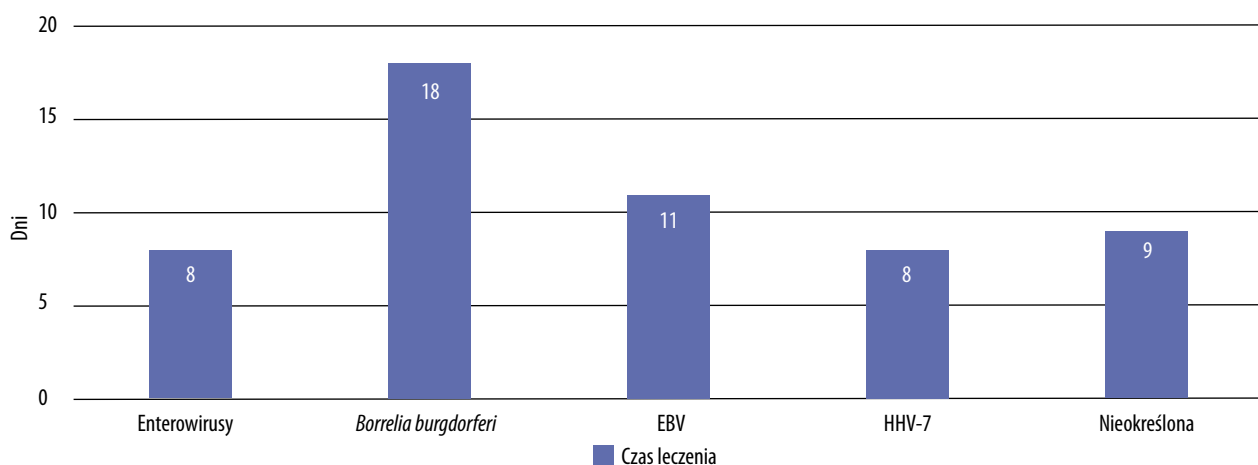
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, immunoenzymatyczny test fazy stałej; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy.

Tab. 4. Metody identyfikacji neuroboreliozy w 2018 roku (n = 8)

	Enterowirusy	<i>Borrelia burgdorferi</i>	EBV	HHV-7	Nieokreślona	p
Liczba przypadków	9	8	5	2	20	
Wiek [lata]	7,13	6,88	6,07	9	8,97	0,6312
Cytoza (PMR) [kom./μl]	486,11	185,25	333,6	96	139,60	0,0527
Białko (PMR) [mg/dl]	40,67	40,38	38,8	45	51,3	0,6375
Limfocyty (PMR) [%]	70,98	79	85,25		71,42	0,6213
Leukocyty (krew) [tys./μl]	9,46	10,4	11,4	10,16	9,4	0,6069
Limfocyty (krew) [%]	66,13%	65,38%	67,62%	68,2%	70,15%	0,8849
CRP [mg/dl]	1,52	1,01	4,03	2,86	1,49	0,7079
Czas leczenia [dni]	8	18	11	8	9	<0,0001
Dziewczynki – liczba	4 (44,4%)	4 (50,0%)	1 (20%)	0	4 (20%)	
Chłopcy – liczba	5 (55,6%)	4 (50,0%)	4 (80,0%)	2 (100%)	16 (80%)	

CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; EBV – Epstein-Barr virus, wirus Epsteina-Barr; HHV-7 – human herpesvirus-7, ludzki herpeswirus typu 7; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy.

Tab. 5. Szczegółowa analiza zachorowań w 2018 roku w zależności od etiologii



Ryc. 4. Średni czas leczenia A-ZOMR w 2018 roku, w zależności od etiologii

niektórych badań laboratoryjnych. Wyniki tych analiz przedstawiono w tab. 5.

Wyniki badania biochemicznego PMR różniły się znacząco w zależności od etiologii A-ZOMR. Średnia wartość cytozy była najwyższa w przypadku zakażeń enterowirusowych – 486,11 kom./ μ l (\pm 509,43), a najniższa w przypadku HHV-7 – 96 kom./ μ l (\pm 57,98). Średnia zawartość białka w PMR wynosiła dla infekcji enterowirusami 40,67 mg/dl (\pm 14,93), dla *Borrelia burgdorferi* – 40,38 mg/dl (\pm 18,63), dla EBV – 38,8 mg/dl (\pm 17,98), dla HHV-7 – 45 mg/dl (\pm 9,89), a dla etiologii nieokreślonej – 51,3 mg/dl (\pm 27,62). Procentowa zawartość limfocytów w PMR była najwyższa w przebiegu infekcji EBV – 85,25% (z wartością maksymalną 96% i minimalną 67%) (tab. 5).

Średni czas leczenia w przypadku infekcji enterowirusowej wynosił 8 dni (\pm 3), dla EBV 11 dni (\pm 3), dla HHV-7 również 8 dni (\pm 1), w przypadku etiologii nieokreślonej 9 dni (\pm 2). Najdłuższa hospitalizacja związana była z neuroboreliozą – w tym przypadku średni czas leczenia wynosił 18 dni (\pm 4) i czas ten w sposób istotny statystycznie odbiegał od czasu leczenia w przypadku innych etiologii (ryc. 4).

OMÓWIENIE

Analiza zebranego materiału wykazała, że w 2018 roku odnotowano 3-krotnie wyższą liczbę hospitalizacji związanych z A-ZOMR w stosunku do analogicznego okresu roku 2017. Z danych epidemiologicznych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny wynika, że w całym województwie wielkopolskim w II i III kwartale roku 2017 odnotowano 49 przypadków A-ZOMR⁽⁹⁾. Do chwili obecnej nie opublikowano danych o liczbie zachorowań w poszczególnych województwach w 2018 roku. Wykazany znaczący wzrost liczby hospitalizacji tylko w jednym, badanym ośrodku pozwala przypuszczać, że w roku 2018 miała miejsce zwiększona zachorowalność na A-ZOMR w populacji dziecięcej w Wielkopolsce. W roku 2017 w grupie badanych pacjentów nie odnotowano zakażenia *Borrelia burgdorferi*, w przeciwieństwie do roku 2018, gdzie etiologia ta była drugim najczęstszym identyfikowanym czynnikiem A-ZOMR. Od kilku lat obserwowany jest stały wzrost zachorowań na boreliozę, a także jego sezonowość, z dominacją w miesiącach letnich⁽¹⁰⁾. Ponadto w kolejnych latach przewiduje się jeszcze większą liczbę zachorowań niż dotychczas⁽¹¹⁾.

W obu analizowanych pod względem zachorowalności okresach potwierdzono, że choroba występuje ponad dwukrotnie częściej u chłopców niż u dziewczynek. W literaturze również zwracano uwagę na większą predyspozycję do zachorowania na A-ZOMR wśród płci męskiej⁽⁸⁾.

W badanej grupie pacjentów dominującym objawem był silny ból głowy. Jak wynika z piśmiennictwa, silny, kłujący ból głowy, zlokalizowany zagłokowo jest szczególnie charakterystyczny dla zakażeń enterowirusowych, które pozostają najczęstszą przyczyną A-ZOMR. Neuroinfekcję spowodowaną przez enterowirusy może sugerować także wystąpienie dodatkowych objawów, takich jak wysypka czy też objawy nieżytu

żołądkowo-jelitowego⁽¹¹⁾. W analizowanej grupie wśród dzieci z A-ZOMR z ustaloną etiologią infekcji najczęstszą jej przyczyną były enterowirusy. Enterowirusowe ZOMR przebiegało łagodnie, nie pozostawiając powikłań, co jest potwierdzane przez dane literaturowe⁽¹²⁾. W populacji obserwuje się okresowość zachorowań, co może mieć związek z brakiem przeciwciał dla poszczególnych serotypów wirusów. Notowane epidemie są powodowane przez serotypy o wysokiej neurowirulencji, w przypadku serotypów o niskiej neurowirulencji brak jest identyfikacji i diagnostyki z uwagi na subkliniczny przebieg⁽¹³⁾. Opisuje się związek statusu epidemicznego populacji z występowaniem epidemii enterowirusowych. W przypadku populacji o niskim statusie socjoekonomicznym do zakażeń dochodzi w okresie niemowlęcym⁽¹⁴⁾. W diagnostyce za najbardziej użyteczne uznaje się techniki molekularne, które pozwalają na wykrycie niewielkiej ilości materiału genetycznego wirusów. Wadą tej techniki jest brak możliwości identyfikacji serotypów krążących w populacji^(15,16).

W klimacie umiarkowanym obserwuje się sezonowość zachorowań na A-ZOMR, których szczyt przypada na okresy letni i jesienny⁽¹⁷⁾.

A-ZOMR o etiologii wirusowej często przebiega dwufazowo. W pierwszym okresie choroby występują objawy nieżytowe ze strony górnych dróg oddechowych (ból gardła, kaszel) lub przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka). Po tym okresie często następuje pozorna poprawa, po której pacjent ponownie odczuwa złe samopoczucie z charakterystycznym bólem głowy. Objawom mogą towarzyszyć gorączka, wymioty, rozdrażnienie, nadwrażliwość na bodźce, zwłaszcza świetlne i dotyk, oraz zaburzenia rytmu snu⁽¹⁸⁾. W przypadku boreliozy wystąpienie objawów ze strony OUN może być poprzedzone pojawieniem się na skórze typowego rumienia, aczkolwiek jego wystąpienie nie jest niezbędne do rozpoznania. ZOMR dotyczy tylko około 30% dzieci z neuroboreliozą, dużo częściej, bo aż w 60%, choroba manifestuje się porażeniem nerwu twarzowego^(18–20).

Przebieg A-ZOMR o etiologii *Borrelia burgdorferi* wydaje się łagodniejszy, bardziej przewlekły od pozostałych A-ZOMR. Porażenie nerwu twarzowego, szczególnie w postaci obustronnej, która jest charakterystyczna dla neuroboreliozy (w literaturze nieobserwowana przy innej etiologii)⁽²¹⁾, wymaga weryfikacji PMR. Przy takim obrazie klinicznym nawet brak objawów oponowych obliguje do wykonania nakłucia lędźwiowego⁽²²⁾. Najliczniejszą grupę pacjentów objętych analizą stanowiły dzieci z nieustaloną etiologią A-ZOMR. W literaturze jako przyczynę braku identyfikacji patogenów upatruje się niepełne wykorzystanie PCR w przypadku najczęstszych wirusów. Technika ta może być niedostatecznie wykorzystywana z powodu ogólnie łagodnego przebiegu klinicznego, jak również braku leczenia przyczynowego większości neuroinfekcji wirusowych⁽¹⁸⁾.

W Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Szpitala Klinicznego w Poznaniu prowadzono szeroką diagnostykę w celu identyfikacji patogenów neurotropowych. W tab. 3 i 4 przedstawiono wykrywalność patogenów neurotropowych w badanym materiale. Enterowirusy wykrywano w surowicy

lub w PMR. U niewielkiej liczby dzieci udało się udowodnić obecność enterowirusów, zarówno w surowicy, jak i w PMR. W przypadku innych wirusów, np. EBV, rozpoznanie ustalono jedynie przez badanie serologiczne. Analiza zebranego materiału wskazuje na konieczność poszukiwania etiologii infekcji jednocześnie przy użyciu metod zarówno serologicznych, jak i molekularnych, najlepiej w każdym dostępnym materiale diagnostycznym⁽¹⁸⁾. Takie postępowanie zwiększa szansę wykrycia czynnika sprawczego A-ZOMR. Diagnostyka neuroinfekcji jest dużym wyzwaniem, ponieważ podobne objawy może wywoływać wiele różnych patogenów. Brak objawów patognomonicznych uniemożliwia ustalenie etiologii na podstawie obrazu klinicznego. Równocześnie w badaniu ogólnym PMR brakuje charakterystycznych cech, które pozwoliłyby na określenie etiologii A-ZOMR, a przede wszystkim potwierdzenie zakażenia *Borrelia* sp., które stanowi podstawowe wskazanie do antybiotykoterapii. Ze względu na wysokie ryzyko poważnych powikłań spowodowanych bakteryjnym ZOMR oraz wirusami *Herpes* pacjenci są poddawani leczeniu empirycznemu⁽²³⁾. Możliwość wykonywania w jak najkrótszym czasie testów potwierdzających etiologię pozwoliłaby na uniknięcie niepotrzebnej antybiotykoterapii, a tym samym na uzyskanie znacznych oszczędności oraz skrócenie czasu hospitalizacji.

WNIOSKI

1. W 2018 roku odnotowano 3-krotnie wyższą liczbę hospitalizacji związanych z A-ZOMR w stosunku do analogicznego okresu roku 2017, z wyraźną przewagą płci męskiej.
2. W obu analizowanych okresach dominowała etiologia nieokreślona, natomiast w grupie dzieci z A-ZOMR z ustaloną etiologią najczęstszą jego przyczyną były enterowirusy. W 2018 roku zarejestrowano również hospitalizacje spowodowane neuroboreliozą.
3. Badanie ogólne PMR nie stanowi elementu różnicującego etiologię A-ZOMR.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Przysło Ł: Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. In: Tkaczyk M (ed.): Stany nagłe. Pediatria. Medical Tribune Polska, Warszawa 2015: 574–595.
2. Chochoł P, Fiszer U: Ocena parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce chorób neurologicznych. *Post Nauk Med* 2013; 26: 720–725.
3. Rynans S, Walter de Walthoffen S, Dzieciatkowski T et al.: Wirusowe zakażenia ośrodkowego układu nerwowego. Część I: Wirusy DNA. *Post Mikrobiol* 2013; 52: 343–347.

4. Mount HR, Boyle SD: Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician* 2017; 96: 314–322.
5. Albrecht P, Hryniewicz W, Kuch A et al.: Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011.
6. Kumar R: Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 57–63.
7. Pancewicz S, Moniuszko-Malinowska A, Garlicki A et al.: Diagnostyka i leczenie boreliozy z Lyme. Standardy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. 2018. Available from: http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/borelioza_z_lyme_2018.pdf.
8. Cardone Richard G, Lepe M: Meningitis in children: diagnosis and treatment for the emergency clinician. *Clin Pediatr Emerg Med* 2013; 14: 146–156.
9. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru; Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Warszawa 2018: 49–51. Available from: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017_wstepne_dane.pdf.
10. Tulloch JSP, Decraene V, Christley RM et al.: Characteristics and patient pathways of Lyme disease patients: a retrospective analysis of hospital episode data in England and Wales (1998–2015). *BMC Public Health* 2019; 19: 931.
11. Ai J, Xie Z, Liu G et al.: Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 494.
12. DeLong A, Hsu M, Kotsoris H: Estimation of cumulative number of post-treatment Lyme disease cases in the US, 2016 and 2020. *BMC Public Health* 2019; 19: 352.
13. Rudolph H, Schrotten H, Tenenbaum T: Enterovirus infections of the central nervous system in children: an update. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 567–569.
14. Lukashev AN, Ivanova OE, Khudiakova LV: [Social and economic significance of enterovirus infection and its role in etiologic structure of infectious diseases in the world]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2010; (5): 113–120.
15. Minor PD: Poliomyelitis. In: Mahy BWJ, van Regenmortel MHV (eds.): *Encyclopedia of Virology*. 3rd ed., Academic Press, Amsterdam 2008: 242–249.
16. Witek A, Brzóstkowska M, Diuwa A et al.: Identyfikacja czynnika zakaźnego w materiale diagnostycznym od chorych z podejrzeniem enterowirusowego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 557–560.
17. Wieczorek M, Figas A, Krzyszczoszek A: Enteroviruses associated with aseptic meningitis in Poland, 2011–2014. *Pol J Microbiol* 2016; 65: 231–235.
18. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L et al.: Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. *J Clin Virol* 2017; 94: 110–114.
19. Christen HJ: Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 1996; 28: 235–240.
20. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V et al.: Lyme neuroborreliosis. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 751–756.
21. Cook SP, Macartney KK, Rose CD et al.: Lyme disease and seventh nerve paralysis in children. *Am J Otolaryngol* 1997; 18: 320–323.
22. Dąbrowska J, Sendrowski K, Olchowski B et al.: Neuroborelioza jako częsta przyczyna porażenia nerwu twarowego u dzieci. Analiza retrospektywna z lat 2004–2010. *Neurol Dziec* 2011; 20: 55–63.
23. Balada-Llasat JM, Rosenthal N, Hasbun R et al.: Cost of managing meningitis and encephalitis among infants and children in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 93: 349–354.