



Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management

EFNS TASK FORCE/CME ARTICLE

European Journal of Neurology 2005; 12: 331–43.

Virusinis encefalitas: diagnostikos metodų apžvalga ir gydymo nuorodos

I. Steiner

H. Budka

A. Chaudhuri

M. Koskiniemi

K. Sainio

O. Salonen

P. G. E. Kennedy

Santrauka. Virusinis encefalitas yra urgentinė diagnozė. Smegenų pažeidimo įvairovė ir ligos eiga daugiausia priklauso nuo specifinio patogeno ir žmogaus imuninės sistemos būklės. Nors specifinis gydymas yra galimas tik prieš keletą virusų, teisinga ir neatidėliotina diagnostika ir simptominio ar specifinio gydymo pradžios laikas turi didelės įtakos išgyvenamumui ir mažina išgyvenusiųjų liekančio smegenų pažeidimo laipsnį. Apžvelgta atitinkama literatūra MEDLINE (Nacionalinė medicinos biblioteka), surinkta nuo 1966 iki 2004 m. gegužės mėnesio. Taip pat įtraukti apžvalginiai straipsniai ir atitinkami skyriai iš knygų. Rekomendacijos parengtos pagal literatūros šaltinius, kurių svarbą vertinome savo nuožiūra, atsižvelgdami į literatūros šaltinio tinkamumą nagrinėjami temai. Rekomendacijos sudarytos remiantis susitarimu. Ten, kur teiginiams trūko įrodymų, tačiau bendra nuomonė buvo aiški, savo nuomonę vadinome geros praktikos nuomone (*good practice points, GPP*). Diagnostika turi būti grindžiama ligos anamneze, objektyviu tyrimu, cerebrospinalinio skysčio tyrimu baltymo ir gliukozės koncentracijai, ląstelių kiekiui nustatyti ir patogeno identifikacija, naudojant polimerazinių grandžių reakciją (PGR) (A lygio rekomendacija) ir serologiją (B lygio rekomendacija). Neurovaizdiniai tyrimai, labiausiai magnetinio rezonanso tomografija, yra būtini vertinimui (B lygio rekomendacija). Liumbalinė punkcija gali būti atlikta po neurovaizdinio tyrimo, kai tai įmanoma atlikti nedelsiant, tačiau jei to negalima atlikti per trumpiausią laiką, ją galima atidėti tik esant tiksliai apibrėžtoms kontraindikacijoms. Smegenų biopsija turėtų būti siūloma tik neįprastiems bei diagnostiškai sudėtingiems atvejams. Visi pacientai, sergantys encefalitu, turi būti hospitalizuoti šalia intensyviosios terapijos skyriaus. Palaikomasis gydymas yra itin svarbus encefalito atvejais. Specifinė, įrodymais pagrįsta antivirusinė acikloviro terapija taikoma herpetiniam encefalitui gydyti (A lygio rekomendacija). Acikloviras taip pat gali būti tinkamas *varicella zoster* virusiniam encefalitui, gancikloviras ir foskarnetas – citomegalovirusiniam encefalitui ir pleconarilas – enterovirusiniam encefalitui (IV įrodymų klasė). Kortikosteroidai nėra vieningai pripažinti kaip efektyvūs papildomai gydant ūminį virusinį encefalitą, ir jų naudojimas yra kontraversiškas. Chirurginė intervencija indikuotina gresiančio smegenų kamieno strigimo atveju ar esant padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui, kai liga nepasiduoda medikamentiniui gydymui.

Raktažodžiai: centrinė nervų sistema, diagnozė, encefalitas, nuorodos, gydymas, virusas.

Neurologijos seminarai 2006; 10(28): 112–121

Iš anglų kalbos vertė gydytoja rezidentė Živilė Marija Duobaite (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

IŽANGA

Centrinės nervų sistemos (CNS) pakenkimas yra neįprasta žmogaus virusinės infekcijos išraiška. Smegenų pažeidimo laipsnis ir ligos išėitis priklauso nuo specifinio sukėlėjo, žmogaus imuninės sistemos būklės ir daugybės aplinkos veiksnių. Nors specifinis gydymas įmanomas tik keletui virusinių agentų, teisinga diagnozė ir palaikomasis bei simptominis gydymas (kai negalima specifinė terapija) yra būtini geriausiai prognozei garantuoti (žr. apžvalgas Koskiniemi ir kt., 2001; Chaudhuri ir Kennedy, 2002; Redington ir Tyler, 2002; Whitley ir Gnann, 2002). Šis dokumentas skiriamas optimaliam klinikiniam darbui su virusų sukeltomis CNS infekcijomis.

Šiose nuorodose gydymo bei diagnostikos galimybių įrodymų lygiai, jų klasifikacija pateikta pagal Brainin ir kt. (2004) ir nurodyta 1–4 lentelėse.

1 lentelė. Terapinio gydymo įrodymų klasifikacijos schema

I klasė: Pakankamai tiksli prospektinė, randomizuota, kontroliuojama klinikinė studija su maskuotu išėičių nustatymu tiriamojame populiacijoje, ARBA pakankamai tiksli sisteminė apžvalga, apimanti prospektines randomizuotas kontroliuojamas klinikoje studijas su maskuotu išėičių nustatymu tiriamojame populiacijoje. Reikalaujama šių kriterijų: a. Randomizavimo maskavimas. b. Pirminis kintamasis (išėitis) yra tiksliai apibrėžiamas. c. Tiksliai apibrėžiami įtraukimo ir netinkamumo studijai kriterijai. d. Tikslus iškritusių ir persikryžiuojančių kintamųjų skaičiavimas su pakankamai mažais skaičiais, turinčiais minimalią įtaką paklaidai. e. Pateikiamos tiesiogiai susijusios bazinės charakteristikos, pakankamai tolygios gydymo grupėse arba yra tinkamas skirtumų suliginimo statistinis apdorojimas.
II klasė: Prospektinė atitinkamos grupės kohortinė studija tiriamojame populiacijoje su maskuojamu išėičių nustatymu, kuri neprieštarauja a-e nurodytiems kriterijams, arba randomizuota kontroliuojama studija tiriamojame populiacijoje, kuri neatitinka vieno iš nurodytų a-e kriterijų.
III klasė: Visos kitos kontroliuojamos studijos (apimant ir tiksliai apibrėžtus kontrolinius asmenis arba ligonius, kaip jų pačių kontrolė) tiriamojame populiacijoje, kur išėičių nustatymas yra nepriklausomas nuo ligonio gydymo.
IV klasė: Netroliuojamų studijų, atvejų serijų, atvejų analizių duomenys arba ekspertų nuomonė.

2 lentelė. Terapinės intervencijos rekomendacijų vertinimo įrodymų klasifikacijos schema

A lygio vertinimas (pripažintas kaip efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja nors vienos įtikinančios I klasės studijos arba mažiausiai dviejų atitinkamų įtikinančių II klasės studijų.
B lygio vertinimas (tikėtinais efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja nors vienos įtikinančios II klasės studijos ar labai aiškaus III klasės įrodymo.
C lygio vertinimas (galimai efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja mažiausiai dviejų įtikinančių III klasės studijų.

3 lentelė. Diagnostinių tyrimo būdų įrodymų klasifikacijos schema

I klasė: prospektyvinė didelės imties su įtariama būkle studija, naudojanti „auksinį standartą“ atvejo apibrėžimui, kai tyrimas taikomas akluoju būdu, esant galimam diagnostikos tikslumo atitinkamų tyrimų įvertinimui.
II klasė: prospektyvinis mažos imties su įtariama būkle tyrimas, arba tinkamo dizaino retrospektyvinė didelės imties su nustatyta būkle („auksiniu standartu“) studija, lyginama su plačios imties kontroline grupe, kai tyrimas taikomas akluoju būdu, esant galimam diagnostikos tikslumo atitinkamų tyrimų įvertinimui.
III klasė: įrodymas grindžiamas retrospektyvine studija, kurioje tiek tiriamieji su nustatyta būkle, tiek tiriamoji grupė yra mažos imties ir kai tyrimas taikomas akluoju būdu.
IV klasė: bet kokio dizaino studija, kai tyrimas taikomas ne akluoju būdu, ARBA įrodymas grindžiamas eksperto nuomone ar aprašomuoju atvejų būdu (be kontrolinių grupių).

4 lentelė. Diagnostinių tyrimo būdų rekomendacijų vertinimo įrodymų klasifikacijos schema

A lygio vertinimas (nustatytas kaip naudingas / prognozuojantis ar nenaudingas / neprognozuojantis) reikalauja nors vienos įtikinančios I klasės studijos arba mažiausiai dviejų atitinkamų įtikinančių II klasės studijų.
B lygio vertinimas (nustatytas kaip tikėtinais naudingas / prognozuojantis ar nenaudingas / neprognozuojantis) reikalauja nors vienos įtikinančios II klasės studijos ar labai aiškaus III klasės įrodymo.
C lygio vertinimas (nustatytas kaip galimai naudingas / prognozuojantis ar nenaudingas / neprognozuojantis) reikalauja mažiausiai dviejų įtikinančių III klasės studijų.

METODIKA

Apžvelgta atitinkama literatūra MEDLINE (Nacionalinės medicinos bibliotekos), surinkta nuo 1966 m. iki 2004 m. gegužės mėnesio. Tai leidiniai apie tyrimus, atliktus su žmonėmis ir spausdintus tik anglų kalba. Paieškos terminai buvo: „virusinis encefalitas“, „encefalitas“, „meningoencefalitas“ ir „encefalopatija“. Toliau paieška buvo susiaurinta, naudojant terminus: „diagnozė“, „MRT“, „pozitrono emisijos tomografija (PET)“, „vieno fotono emisijos tomografija (SPECT)“, „elektroencefalografija (EEG)“, „cerebrospinalinis skystis“, „patologija“, „gydymas“ ir „antivirusinė terapija“. Buvo įtraukti ir apžvalginiai straipsniai bei knygų skyriai, kuriuose išsamiai apžvelgiama nagrinėjama tema. Galutinį šaltinių pasirinkimą lėmė tai, ar jie mūsų požiūriu yra tinkami tiriamai temai. Rekomendacijos pagrįstos susitarimu tarp visų darbo grupės dalyvių (1–4 lentelės), mūsų žiniomis bei klinikoje patirtimi. Atvejams, kuriems pritrūko įrodymų, tačiau bendra nuomonė buvo aiški, mes savo teiginius vadinome geros praktikos nuomone (GPP).

APIBRĖŽIMAI IR APIMTIS

Encefalitas yra uždegiminis procesas galvos smegenų parenchimoje, susijęs su klinikoje smegenų funkcijos

sutrikimo išraiška. Jis gali būti dėl neinfekcinės priežasties, kaip ūminio diseminuoto encefalomyelito atveju (*acute disseminated encephalomyelitis, ADEM*) ar dėl infekcinio proceso, kuris yra išplitęs ir dažniausiai virusinis. *Herpes simplex* viruso 1 tipas (HSV-1), *varicella zoster* virusas (VZV), Epstein-Barr virusas (EBV), parotitas (kiaulytė), tymai ir enterovirusai dažniausiai sukelia imunokompetentiškų individų virusinį encefalitą (Koskiniemi ir kt., 2001). Kitų nevirusinės kilmės infekcinių encefalitų priežastys gali būti tuberkulozė, riketsijų sukeltos ligos ir tripanosomozė, kurios aptariamoms diferencinėms diagnostikos skyriuose.

Encefalitą reikia diferencijuoti nuo encefalopatijos, kuri apibrėžiama kaip smegenų funkcijos sutrikimas, nepriklausantis nuo tiesioginio struktūrinio ar uždegiminio faktoriaus. Ją lemia metaboliniai veiksniai ir gali sukelti intoksikacija, medikamentai, sisteminė organų disfunkcija (pvz., kepenų, kasos) ar sisteminė infekcija, kuri galvos smegenų nepažeidžia.

Nervų sistemos struktūra lemia tai, kad encefalito metu uždegimas apima ir smegenų dangalus, todėl simptomai, būdingi meningitui, beveik visada lydi encefalitą. Taigi vadovėliuose ir apžvalginiuose straipsniuose terminas „virusinis meningoencefalitas“ yra dažnai vartojamas įvardijant virusinį infekcinį procesą tiek galvos / nugaros smegenyse, tiek smegenų dangaluose.

KLINIKINĖ IŠRAIŠKA IR SUSIJUSI APLINKOS BEI INDIVIDUALI INFORMACIJA

Virusinis encefalitas apibrėžiamas kaip liga, pasireiškianti karščiavimu, lydymu galvos skausmų, sutrikusios sąmonės ir smegenų disfunkcijos simptomų. Pastarieji gali būti sudaryti iš sutrikimų, skirstomų į keturias grupes: kognityviniai sutrikimai (ūmus atminties sutrikimas), elgesio pakitimai (dezorientacija, haliucinacijos, psichozė, sujaudinimas, asmenybės pakitimai), židininė neurologinė simptomatika (anosmija, disfazija, hemiparezė, hemianopsija ir kt.) ir traukuliai. Kai diagnozė yra įtariama, kruopščiai tiriama anamnezė ir atliekamas nuoseklus bendras bei neurologinis tyrimas.

Anamnezė

Anamnezė yra būtina, siekiant atlikti paciento, kuriam įtariamas virusinis encefalitas, visapusišką įvertinimą. Svarbu gauti reikiamos informacijos iš pacientą lydinčio asmens (giminių, draugo ir kt.), jei pacientas yra sumišęs, susijaudinęs ar dezorientuotas. Geografinė lokalizacija bei pastarojo laikotarpio kelionių maršrutai yra svarbūs identifikuoti galimiems patogenams, kurie yra endeminiai ar dominuojantys tam tikrame geografiniame regione (nauju pavyzdžiu galėtų būti sunkus ūminis respiracinis sindromas). Kai kuriems patogenams, kaip polio virusui, būdingas tam tikras metų laikas. Darbo vieta irgi yra svarbus anamnezės rodiklis (miško darbuotojui – Laimo liga). Kadangi gyvūnai yra kai kurių virusų rezervuarai, kontaktas

su jais, tarkime, naminiiais gyvūnais, gali palengvinti diagnozę (pvz., Vakarų Nilo karštinė ir 1999 m. ligos protrūkis Niujorko mieste). Vabzdžio ar gyvūno įkandimas gali sukelti arboviruso ar pasiutligės infekcijas. Svarbus kontaktas su infekuotais individualais. Paciento sveikatos būklė yra labai svarbi. Virusiniai ir nevirusiniai sukėlėjai encefalitą sukelia tik (ar daug dažniau) imunosupresiniams individams, sergantiems AIDS ar gaunantiems medikamentus, veikiančius imuninę sistemą (pvz., sergantiems vėžiu ar ligoniams po organų transplantacijos).

Ligos eiga iki atsirandant neurologinėi simptomatikai gali leisti nustatyti galimą etiologiją. Pavyzdžiui, enterovirusinė infekcija pasižymi tipine dvibangio karščiavimo eiga. Susijusi somatinė patologija (polinkis į kraujavimą – hemoraginė karštligė, hidrofobija – pasiutligės atvejais) taip pat nurodo specifinį patogeną.

Bendra apžiūra

Virusinė nervų sistemos infekcija beveik visada yra generalizuotos sisteminės infekcijos dalis. Taigi anksčiau ar kartu su CNS pažeidimu kiti organai taip pat gali būti pažeisti. Ši informacija gaunama iš anamnezės arba bendros apžiūros metu. Neretai virusinę infekciją lydi odos bėrimai, su tymais gali sietis parotitas, su enterovirusu – gastrointestinaliniai simptomai, gripo virusinė infekcija ir HSV-1 encefalitas gali būti lydimi viršutinių kvėpavimo takų patologijos.

Neurologinis tyrimas

Simptomai yra būdingi meningitui ir smegenų parenchimos funkcijos sutrikimui. Dangalų dirginimo požymiai ir somnolencija atspindi meningitą, o elgesio, kognityviniai, židininiai neurologiniai simptomai ir traukuliai – smegenų funkcijos sutrikimą. Papildomi požymiai – tai autonominės nervų sistemos ir pagumburio funkcijos sutrikimo simptomatika, necukrinis diabetas ir sutrikusi antiidiuretino hormono sekrecija. Klinikinė simptomatika nėra patikimas diagnostinis faktorius, identifikuojant ligą sukeliantį virusą. Klinikinių požymių išraiška ir jų sunkumo laipsnis priklauso nuo šeimininko, jo imuninės sistemos būklės, amžiaus ir negali būti tiesiogiai naudojama patogenui identifikuoti. Paprastai labai jauni ir senyvo amžiaus pacientai turi labiausiai išplitusius ir sunkius encefalito požymius.

DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

Bendrybės

Periferinio kraujo tyrimas ir ląstelių vertinimas padeda atskirti virusinę nuo nevirusinės infekcijos. Limfocitozė periferiniame kraujyje būdinga virusiniam encefalitui. Eritrocitų nusėdimo greitis yra nespecifinis tyrimas, kuris išlieka nepakitęs virusinių infekcijų atveju. Kiti tyrimai,

tokie kaip apžvalginė krūtinės ląstos rentgenograma, kraujo pasėliai, priklauso bendrai karščiavimą sukeliančių ligų tyrimų grupei.

Pagalbiniai tyrimai, skirti virusiniams nervų sistemos susirgimams tirti, apima tyrimus, vertinančius CNS pažeidimo pobūdį ir prigimtį (EEG ir neurovizualiniai tyrimai), mikrobiologines pastangas identifikuoti patogeną ir histopatologiją. Jie bus aptariami toliau. EEG laikomas nespecifiniu tyrimu, tačiau jis išlieka labai svarbus tam tikrose situacijose. Leukoencefalitui būdingas lėtas difuzinis EEG aktyvumas, o polioencefalitui – lėtas, labiau ritmiškas EEG aktyvumas (Vas ir Cracco, 1990; Westmoreland, 1999). Tačiau tai mažai gelbsti diferencijuojant ligą. EEG radiniai poinfekciniuose encefalituose skiriasi nuo infekcinių encefalitų tik patologijos pasireiškimo laiko skirtumo atžvilgiu. Pagrindinis EEG privalumas – vertinti CNS pažeidimo laipsnį ankstyviausiose ligos stadijose. Tik labai retais atvejais specifiniai EEG radiniai gali nulemti diagnozę.

Ūminis virusinis encefalitas

EEG yra ankstyvas ir jautrus indikatorius, rodantis smegenų pakenkimą daug anksčiau, negu gali būti pastebėtas pradinis smegenų parenchimos pažeidimas neurovizualinių tyrimų metu. Kai kuriais atvejais tai gali padėti virusinį encefalitą atskirti nuo aseptinio meningito. Dažnai gali būti nustatomi židininiai pažeidimai. Ūminės fazės metu EEG duomenys neatspindi visos ligos išplitimo laipsnio. Tačiau ankstyva teigiama EEG tyrimo dinamika yra geros prognozės rodiklis, tuo tarpu negerėjanti EEG tyrimo dinamika rodo nepalankią ligos prognozę (Vas ir Cracco, 1990, IV klasė). Ūminės ligos fazės metu gali pasireikšti priepuoliai, tačiau tarpriepuolinė EEG retai būna epileptiforminė. EEG pakitimai dažniausiai išnyksta lėčiau negu klinikinė simptomatika (Westmoreland, 1999).

Herpes simplex encefalitas

80% pacientų randami tipiniai EEG pakitimai. Papildomai prie bendro sulėtėjimo stebimi temporaliniai židininiai pakitimai, rodantys periodinius lateralizuojančius epileptiforminius iškrūvius. Šis radinys yra laikinas, randamas tarp 2 ir 14 dienos nuo ligos pradžios, dažniausiai tarp 5 ir 10 dienos (Lai ir Gragasin, 1988). Nustačius šį EEG pakitimą, tyrimą reikia kartoti. Šių pseudoperiodinių kompleksų pasikartojimo dažnis yra nuo 1 iki 4 s; naujagimiams gali būti dažnesnis – 2 Hz dažnio. Naujagimiams taip pat būdinga kita, ne temporalinė lokalizacija (Sainio ir kt., 1983).

Smegenų kamieno encefalitas

Smegenų kamieno encefalito atveju EEG paprastai atitinka sutrikusią sąmonę ir EEG duomenys yra nereikšmingi, palyginti su sunkia paciento būkle. Šiems pacientams taip pat būdingas periodinis ritmiškas delta aktyvumas.

Cerebelitas

Esant cerebelitui EEG dažniausiai būna normali (Schmahmann ir Sherman, 1998).

ŽIV

Žmogaus imunodeficito virusinės smegenų infekcijos atveju EEG būdingi labai įvairūs radiniai su bendriniais, židininiais ir paroksizminiais pakitimais (Westmoreland, 1999). Panašiai kaip ADEM atveju EEG radiniai yra nespecifiniai encefalitiniai reiškiniai (Tenenbaum ir kt., 2002).

Poūmis sklerozuojantis panencefalitas

EEG poūmio sklerozuojančio panencefalito atveju (PSPE) būdingas tipiškas pasikartojančios intervalais nuo 4 iki 15 s, sutampančios su paciento mioklonijomis generalizacijos vaizdas (Westmoreland, 1999).

Neurovizualiniai tyrimai

Magnetinio rezonanso tomografija

Virusinio encefalito diagnostikoje magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra specifiskesnė ir jautresnė negu kompiuterinė tomografija (KT) (Dun ir kt., 1986; Schroth ir kt., 1987; Dale ir kt., 2000; Marchbank ir kt., 2000, IIC klasė). MRT privalumai: nejonizuojantis švitinimas, daugiaploštuminė vizualizacijos galimybė, geresnis minkštųjų audinių išryškėjimas, aukštos kokybės anatomių struktūrų skiriamoji geba. Todėl tai yra pirmo pasirinkimo vaizdinis tyrimas encefalito diagnostikoje. Jo dėka įmanoma ankstyva diagnostika ir ankstyvas uždegiminio proceso gydymas. MRT taip pat suteikia vertingos informacijos dėl tolesnės paciento priežiūros. Nepaisant to, kasdieninėje praktikoje pacientams, kuriems įtariamas encefalitas, dažnai atliekama KT dar prieš neurologo konsultaciją.

Įprastinis MRT tyrimas susideda iš rutininio T1, T2 spin-echo režimų ir FLAIR (fluid-attenuation inversion recovery), kuris yra ypač jautrus, nustatant subtilius pakitimus ankstyvoje ūminės ligos stadijoje. Gradient-echo režimas, pasižymintis maksimaliu magnetiniu jautrumu, taip pat yra naudingas mažoms hemoragijoms nustatyti.

Nauji MR vaizdiniai tyrimo metodai yra naudojami įvairių smegenų ligų diagnostikai. Jie pasižymi dideliu jautrumu nustatant mažus, tačiau kliniškai svarbius židinius, todėl gali būti naudingi pacientams, kuriems įtariamas encefalitas.

(i) *Difuzijos režimas (diffusion-weighted MRI – DWI)* atskiria citotoksinę edemą nuo vazogeninės ir seną nuo kątik įvykusio insulto, kas dažnai neįmanoma rutininiais T2 ir FLAIR režimais.

(ii) *Žemo magnetizacijos perkėlimo MRT (MTR)* atspindi mielino pakenkimą, ląstelių destruktiją ar vandens kiekio pakitimus.

(iii) *Magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS)* identifikuoja ir vertina įvairių smegenų metabolitų kieki. MRS atskiria normalias smegenis nuo pažeistų ir ištiria audinio pobūdį geriau negu jo vaizdinius ypatumus.

(iv) *Funkcinė MRT (FMRT)* naudoja labai greitą skenavimo techniką ir atspindi kraujo oksigenacijos pakitimus.

KT

KT rekomenduojama tik kaip atrankinis tyrimas, kai kliniškai įtariamas encefalitas, arba kai MRT nėra prieinamas (Dun ir kt., 1986; Schroth ir kt., 1987; Marchbank ir kt., 2000, IV klasė).

SPECT

SPECT yra lengviau prieinamas negu PET ir yra naudojamas encefalito diagnostikai ir tyrimams (Launes ir kt., 1988). Tyrimas teikia informaciją apie smegenų biocheminius ypatumus, cerebrinius neurotransmiterius ir smegenų funkciją. Jis taip pat parodo audinio hipoperfuzijos plotus, kurie atrodo normalūs struktūriniuose vaizdiniuose tyrimuose.

PET

Nors šis tyrimas yra auksinis standartas funkcinei vizualizacijai, tačiau jis išlieka per sudėtingas, brangus ir sunkiai prieinamas.

Sumuojant struktūrinę informaciją gaunama iš KT ir MRT tyrimų, funkcinė ir metabolinė – iš MRS, FMRT, SPECT ir PET.

Specifinių sutrikimų tyrimai

Herpes simplex encefalitas. Anksti atlikta KT yra normali arba su nežymia patologija. Mažo tankio, nedidelis masės efektas temporalinėse skiltyse ir insuloje, hemoragija ir kontrastinės medžiagos (KM) kaupimas yra vėlyvieji požymiai. Kartojami tyrimai po 1–2 savaičių nuo ligos pradžios rodo progresuojančią patologiją, išplitusią į kontralateralinę temporalinę skiltį, *insula* ir *gyrus cinguli*. Gali būti stebimi KM kaupimo ir poūmės hemoragijos požymiai. Ankstyviesiems požymiams nustatyti kur kas jautresnė yra MRT (Schroth ir kt., 1987; Marchbank ir kt., 2000; Chaudhuri ir Kennedy, 2002, IIIC klasė). *Gyrus cinguli* ir kontralateralinės temporalinės skilties pažeidimai būdingi herpetiniam encefalitui. Būdingi radiniai yra edema T1 režimu (T1WI), didelio intensyvumo signalai temporalinės skilties ar *gyrus cinguli* projekcijose T2WI, FLAIR ir DWI režimais bei vėlesnė hemoragija. Papildomi radiniai yra hipointensiniai T1, hiperintensiniai T2WI, FLAIR, aukšto signalo DWI režimais židiniai (Ito ir kt., 1999; Tsuchiyja ir kt., 1999). Ūmiai atsiradusiuose židiniuose atliekant MRS stebimi metaboliniai pakitimai, atsirandantys dėl neuronų žūties, pvz., sumažėjęs N-acetilspartato (NAA) signalas. Prasidedanti gliozė atsispindi kaip inozitolio ir kreatino rezonansai. Per tam tikrą laiką atsinaujinęs normalus spektras gali būti gydymo efektyvumo markeris (Menon ir kt., 1990; Salvan ir kt., 1999).

Naujagimių HSV-2 infekcijai būdingi labiau išplitę pakitimai negu HSV-1 encefalito atveju, apimantys periventriculinę baltąją medžiagą ir aplenkiantys vidurinę temporalinės skilties sritį ir apatines frontaliųjų skilčių sritis (Hinson ir Tyor, 2001).

ŽIV-1. KT randama lengva atrofija su hipodensine baltąja medžiaga. MRT stebima atrofija ir nespecifiniai baltosios medžiagos pakitimai. MRS nustato ankstyvą NAA

kiekio sumažėjimą ir cholininių fosfolipidų (Cho) padidėjimą, dar prieš nustatant pakitimus MRT bei prieš atsirandant klinikiniams simptomams. Vėliau kartu su kognityvine disfunkcija gali būti stebimi NAA kiekio mažėjimas ir Cho kiekio didėjimas (Rudkin ir Arnold, 1999). Vėlesnėse AIDS stadijose dažniausios ligos, pažeidžiančios smegenų parenchimą, yra antrinės dėl oportunistinių infekcijų ir piktybinių susirgimų. Šios ligos sukelia židinius pakitimus. Neurovizualiniai tyrimai yra labai svarbūs diagnozuojant oportunistines infekcijas – toksoplazmozę (apskritos, KM kaupiančios masės bazaliniuose ganglijuose), kriptokokozę (želatininės „pseudocistos“), meningoencefalitą, vaskulitą, infarktą, citomegalovirusinį (CMV) encefalitą (hiperintensiniai difuziniai židiniai baltojoje medžiagoje), ventrikulitą (ependimos KM kaupimas), progresuojančią multifokalinę leukoencefalopatiją (PML, baltosios medžiagos hiperintensiniai plotai, kurie dažniausiai KM nekaupia), limfomą (solitariniai ar daugiažidiniai ar žiedo pavidalu kaupiantys KM židiniai pamato pilkojoje ar baltojoje medžiagoje, retai – subkortikinėse srityse) (Thurnher ir kt., 2001; Yin ir kt., 2001). MRS gali atskirti šias skirtingas sritis pažeidžiančias patologijas pagal jų chemines savybes. 1H-magnetinio rezonanso spektroskopija gali padėti monitoruoti antivirusinės terapijos efektyvumą ir net numatyti atsaką į antivirusinę terapiją (Wilkinson ir kt., 1997).

VZV. CNS komplikacijos po VZV infekcijos (dažniausiai sąlygotos infekcijos reaktyvacijos) yra mielitas, encefalitas, stambių ir smulkių kraujagyslių arteriitas, ventrikulitas ir meningitas (Gilden ir kt., 2000). Stambių kraujagyslių arteriitas pasireiškia išeminiais / hemoraginėmis infarktams, kurie stebimi MRT angiografijoje (Gilden ir kt., 2000; Redington ir Tyler, 2002).

Kitos virusinės infekcijos. *Poliomielito ir koksaki virusinės infekcijos* būdingi hiperintensiniai plotai T2 režimu vidurinėse smegenyse ir priekiniuose nugaros smegenų raguose (Schen ir kt., 2000). *EBV* infekcijai būdingi hiperintensiniai plotai T2 režimu bazaliųjų ganglijų ir *thalamus* srityse (Shian ir Chi, 1996). *Vakaryų Nilo viruso* (VNV) MRT vaizdas gali būti susijęs su KM kaupimu smegenų dangaluose, periventriculinėse srityse ir ten, ir ten (Sejvar ir kt., 2003). *Japoniškajam encefalitui* būdingi hiperintensiniai plotai T2 režimu abipus *thalamus*, smegenų kamieno ir smegenėlių srityse.

ADEM. Pradinė KT gali rodyti žemo tankio, dribsnių pavidalo asimetrinius židinius su lengvu masės efektu ir kontrastą kaupiančius daugiažidinius taškinius ar žiedo pavidalo kaupiančius KM židinius. Tačiau 40% KT būna normali. MRT yra jautresnis ir pagrindinis diagnostinis tyrimo metodas. T2WI ir FLAIR režimais randami multižidiniai, dažniausiai abipusiai, bet asimetriniai ir dideli hiperintensiniai židiniai, apimantys baltosios medžiagos periferiją ir pilkąją medžiagą. Jie dažniausiai neapima kalozseptalinės srities. Su kontrastu atliekamas tyrimas T1 režimu gali rodyti žiedo pavidalo KM kaupiančius židinius. Gali būti paryškėję kaupiantys KM cerebrulbariniai nervai. DWI radiniai yra įvairūs. MRS tyrimo metu NAA kiekio sumažėjimas yra trumpalaikis, o cholino kiekis yra

normalus (Schroth ir kt., 1987; Dale ir kt., 2000; Bizzi ir kt., 2001).

PML. PML taip pat jautriausias tyrimas yra MRT (Berger ir Major, 1999). T2 režimu stebimi daugybiniai, abipusiai, nekaupiantys KM, ovalo ar apvalios formos subkortikiniai baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai parietookcipitalinėje srityje. Susiliejami baltosios medžiagos patologija su ertmių formavimusi yra vėlyvoji PML išraiška. Mažiau būdingi vaizdiniai PML pokyčiai yra vienpusiai baltosios medžiagos ir *thalamus* ar bazalinių ganglijų židiniai.

Rasmuseno encefalitas (RE). RE paprastai apima tik vieną smegenų pusrutulį, kuriame vystosi atrofija. Ankstyvi pakitimai KT ir MRT: aukšto signalo žievė ir baltosios medžiagos plotai T2 režimu, žievės atrofija, paprastai apimanti frontalinės ir insulos skilčių regionus, su lengvu ar žymiu šoninio skilvelio išsiplėtimu ir vidutine uodeguotojo branduolio galvos atrofija. Pažeistame pusrutulyje stebimas sumažėjęs NAA kiekis (protono MRS), fluorodeoksigliukozės hipometabolizmas (PET), Tc-99m heksametilpropilaminoksimo sumažėjusi perfuzija (SPECT). Tačiau PET ir SPECT radiniai yra nespecifiniai. MRT gali tapti vertingu ankstyvuojančiu diagnostiniu metodu, parodančiu židininį ligos progresavimą (Chiapparini ir kt., 2003).

Paraneoplastinis limbinis encefalitas. Paraneoplastinio limbinio encefalito atveju MRT FLAIR režimu ir DWI vaizduoja abipusį vidurinių temporalinių skilčių sričių pažeidimą ir multizidininį visų smegenų pakenkimą. T2 – turbo spin-echo vaizdai nerodo pakitimų (Thuerl ir kt., 2003).

Virusologiniai encefalito tyrimai

Bendrybės

Auksinis encefalito diagnostikos standartas viruso išskyrimas ląstelinėje kultūroje šiuo metu pakeistas specifinių nukleino rūgščių išskyrimu iš CSS ar smegenų audinio (Rowley ir kt., 1990; Echevarria ir kt., 1994; Lakeman ir Whitley, 1995; Tebas ir kt., 1998, Ia klasė). Intratekalinė antikūnų specifiniam virusui sintezė yra pakankamas etiologinis įrodymas (Levine ir kt., 1978; Koskiniemi ir kt., 2002, Ib klasė). Virusų išskyrimas iš užpakalinės ryklės sienelės nuograndų, išmatų, šlapimo ar kraujo, sisteminis serologinis atsakas, kaip serokonversija ar specifinių IgM gamyba, yra mažiau reikšmingi nustatant etiologinį faktorių (Burke ir kt., 1985; Koskiniemi ir kt., 2001, III klasė). CSS yra patogus mėginys ir rekomenduojamas neurologiniams virusologiniams tyrimams atlikti (Cinque ir Linde, 2003). Smegenų biopsija yra invazyvi procedūra ir nenaudojama rutininėje praktikoje. Autopsijos metu paimtas smegenų audinys naudojamas virusui išskirti, nukleino rūgštims ir antigenai nustatyti, imunohistocheminiams tyrimams ir hibridizacijai *in situ*.

Viruso kultūra

Viruso kultūros iš CSS, smegenų audinio, užpakalinės ryklės sienelės, išmatų mėginių yra tiriamos keturiose skir-

tingose ląstelių kultūrose: afrikietišku žaliųjų beždžionių ląstelėse, Vero ląstelėse, žmogaus amniono epitelio ląstelėse ir žmogaus embriono odos fibroblastuose. Kasdien vertinamas citopatinis efektas, o radiniai patvirtinami neutralizuojančių arba imunofluorescencinių antikūnų testais. Virusai išskiriami vaikų, sergančių enterovirusine infekcija CSS ir labai retai, <5% kitais atvejais (Muir ir van Loon, 1997; Storch, 2000, III klasė). Labai retai virusinės kultūros tiriamos smegenų audinyje, kadangi šis tyrimas rekomenduojamas tik labai neįprastiems ir diagnostiškai sudėtingiems atvejams.

Nukleino rūgščių tyrimas

Polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodas yra patogiausias būdas nustatyti nukleino rūgštis. HSV-1, HSV-2, VZV, žmogaus herpes viruso 6 ir 7, CMV, EBV, enterovirusų ir respiracinių virusų analizė atliekama iš CSS ar smegenų audinio. Iš viruso genomo išskiriami pradmenys ir PGR produktas identifikuojamas hibridizacijos su specifiniu zonu ar želatininės elektroforezės būdais. Respiracinių virusų nukleino rūgštys, taip pat kaip *Chlamydia pneumoniae* ir *Mycoplasma pneumoniae*, gali būti nustatytos iš užpakalinės ryklės sienelės nuograndų, o enterovirusų – iš išmatų mėginių. Tačiau tai negali įrodyti encefalito etiologijos. *C. pneumoniae* PGR gali būti atlikta iš likvoro. Specifinių nukleino rūgščių nustatymas CSS priklauso nuo mėginio paėmimo laiko. Didžiausias kiekis gaunamas pirmąją savaitę nuo simptomų atsiradimo pradžios, kai virusas laikinai pasirodo CSS, kur kas mažesnė tikimybė rasti jį antrąją savaitę ir tik labai retai, dar vėliau (Lakeman ir Whitley, 1995; Koskiniemi ir kt., 2002, I klasė). *Herpes simplex* encefalito atveju jautrumas yra 96%, specifiskumas 99%, kai likvoras tiriamas tarp 48 val. ir 10 dienų nuo simptomų atsiradimo pradžios (Lakeman ir Whitley, 1995; Tebas ir kt., 1998).

Vietoj vienetinio PGR testo populiarėja daugybinės PGR testas (Tenorio ir kt., 1993; Pozo ir Tenorio, 1999). Tyrimo jautrumas padidėja ir pasiekia vienetinio PGR, o tyrimų specifiskumas lieka toks pat. Skubiai atliekamas PGR leidžia gauti atsakymą per trumpesnę laiką, stebint rezultatus ciklas po ciklo (Kessler ir kt., 2000). Naudoti mikrovektorius viruso nukleino rūgštims išskirti kol kas per brangu, tačiau tai yra potencialus rutininės diagnostikos metodas. Keletas mikrobu galės būti nustatomi tuo pačiu metu, ir genotipo identifikavimas bus lengvesnis nei naudojant dabartinius konvencinius metodus.

Serologiniai tyrimai

Serume ir likvoroje yra tiriami antikūnai prieš HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, respiracinių sincicinių virusų (RSV), ŽIV, adeno, gripo A ir B, rota, koksaki B5, netipuojamą entero ir parainfluenzos 1 virusus, *M. pneumoniae*, naudojantis imunofermenčiu tyrimu (EIA), bei antikūnai prieš *C. pneumoniae* – mikroimunofluorescenciniu tyrimu (MIF) (MacCallum ir kt., 1974; Levine ir kt., 1978; Julkunen ir kt., 1984; Socan ir kt., 1994; Koskiniemi ir kt., 1996; Gilden ir kt., 1998; Koskiniemi ir kt., 2001, II klasė). Šie tyrimai yra pakankamai

jautrūs nustatyti netgi labai mažus antikūnų kiekius likvoroje. Antikūnų kiekis serume ir likvoroje tokiu pačiu praskiedimo laipsniu 1:200 yra lyginami tarpusavyje. Jeigu antikūnų santykis yra 20, tai rodo intratekalinę antikūnų sintezę smegenyse, su sąlyga, kad likvoroje nėra jokių kitų antikūnų, t. y., kad hematoencefalinis barjeras (HEB) yra nepažeistas. Jei likvoroje randama keletas antikūnų klasių, tai rodo HEB pažeidimą, o specifinių IgM radimas likvoroje rodo CNS ligą (Burke ir kt., 1985). Tymų, kiaulytės ir raudonukės tyrimai tik retkarčiais reikalingi šalyse, kur vykdomos efektyvios vakcinacijos programos. Arbovirusų ir zoonozų tyrimai naudingi tam tikrose endeminėse srityse (Burke ir kt., 1985; Wahlberg ir kt., 1989).

Antigeno nustatymas

HSV, VZV ir RSV, gripo A ir B, parainfluenzos 1 ir 3, adenovirusų antigenai gali būti išskirti iš užpakalinės ryklės sienelės nuograndų konvenciniais imunofluorescenciniais testais ar EIA ir gali suteikti informacijos apie galimą encefalito etiologiją. Šie testai nėra informatyvūs diagnostikai iš likvoro.

Taigi pacientui, kuriam įtariamas encefalitas, būtina paimti likvoro bei serumo mėginius virusologiniams tyrimams. Atliktini tyrimai: PGR (vienetinis, dauginis ar mikrovektorių) tyrimas nukleininėms rūgštims (iš CSS) nustatyti ir serologiniai antikūnų tyrimai (iš CSS ir kraujo). Sunkių nediagnozuotų ligų atvejais PGR turi būti kartojama po 3–7 dienų, serologiniai tyrimai kartojami po 2–4 savaičių, siekiant įrodyti galimai įvykusią serokonversiją ar antikūnų kiekio padidėjimą. Vaikams per pirmąją savaitę rekomenduojama išskirti herpes ir respiracinio virusus iš užpakalinės ryklės sienelės nuograndų ir išmatų mėginių, taip pat nustatyti jų antigenus. Jei PGR tyrimas negalimas, vaikams su įtariama enterovirusine ar VZV infekcija rekomenduotina išskirti virusą iš likvoro.

Histopatologija

Encefalitui būdinga įvairi smegenų audinio histopatologija, kuri priklauso nuo infekcinio faktoriaus ypatybių, šeimnininko imuninės sistemos savybių, infekcijos stadijos. Etiologinis spektras labai priklauso nuo geografijos. Reikėtų pastebėti, kad pirminis encefalitas gali antriniu būdu pažeisti smegenų dangalus, kurių uždegiminė infiltracija lemia nežymią likvoro pleocitozę (įvairaus aktyvacijos laipsnio limfocitai, dažniausiai plazmocitai). Encefalito, kuris pasižymi nekrotizuojančiu pobūdžiu, likvoroje gali būti randama granulocitų. Tai dažnai stebima ŽIV infekuotų žmonių HSV encefalito ir CMV (peri)ventrikulito / mieloradikulito atvejais.

Encefalitui būdinga histopatologinių pakitimų triada: parenchimos pakenkimas (nervinių ląstelių pakenkimas ar žūtis, galiausiai demielinizacija), reaktyvi gliozė ir infiltracija uždegiminėmis ląstelėmis (imunokompetentiško šeimnininko hematogeniniai elementai) (Budka, 1997).

Klasikiniam pavyzdžiui tiktų multinodalinis encefalitas, būdingas daugumai virusinių encefalitų, pasižymintis nervinių ląstelių pakenkimu, po kurio eina neuronų žūtis ir neuronofagija, židininė / mazginė astro- ir mikroglijos pro-

liferacija ir židininė / mazginė limfocitinė, vėliau makrofa-gų infiltracija. Taigi klasikinis encefalitinis mazgelis yra sudarytas iš mikroglijos, astrocitų ir limfocitų mišinio, apsupančio pakenktus neuronus (Budka, 1997).

Šių uždegiminių pakitimų išsidėstymas ir jų progresavimas yra svarbūs, aiškinantis etiologiją: išskiriami šeši encefalitų tipai, atsižvelgiant į tai, ar pažeidimas yra židininis, ar difuzinis, apimantis pilkąją ar baltąją medžiagą, ar abi (Love ir Wiley, 2002). Encefalitų tipai yra ištisinis polioencefalitas (pvz., generalizuotas sifilinis paralyžius), įvairiamazgis polioencefalitas (pvz., poliomieltitas, pasiutligė, ūminis flavi-, toga- ir enterovirusinis encefalitas, HSV kamieninis encefalitas), leukoencefalitas (pvz., PML ar ŽIV leukoencefalopatija), panencefalitas (pvz., bakterinė septicemija su mikroabscesais Whipple ligos atveju, SSPE, ŽIV encefalitas ir herpes virusai: HSV, CMV, VZV infekcija). Abscesai ir granuliuotos smegenyse gali būti išsidėstę labai įvairiai. Papildomi diagnostiniai rodikliai, be uždegiminio pobūdžio ir būdingo audinių pažeidimo išsidėstymo, taip pat yra ląsteliniai ypatumai, tokie kaip inkluziniai kūnai (intrabranduoliniai HSV, VZV encefalito atveju, PML ir SSPE, citoplazminiai Negri kūneliai sergant pasiutlige) ar citomegalinis ląstelės pakitimas CMV ligos atveju, ypač kai atsižvelgiama į pakenktų ląstelių tipą: kiekviena nervų sistemos infekcija paprastai pasižymi skiriamaisiais požymiais, selektyviai pažeisdama silpnąją nervų sistemos vietą (Budka, 1997). Tačiau imunosupresija ir veiksmingos terapijos efektai gali modifikuoti, masuoti ar net ištrinti klasikinius specifinės virusinės infekcijos bruožus.

Specialiųjų tyrimų reikšmė: imunohistochemija, hibridizacija *in situ*, PGR

Būtent infekcinių ligų praktikoje imunohistochemija (ICC), hibridizacija *in situ* (ISH) ir PGR turi didžiausią įtaką neuropatologinei diagnostikai. Jei atliekami tiksliai, remiasi adekvačia kontrole ir adekvačiu audinio parinkimu, šie tyrimai yra labai jautrūs ir specifiški etiologinei diagnostikai (Budka, 1997; Johnson, 1998). Tačiau yra situacijų, kai jie negali lemti diagnozės:

(i) Infekcijos sukėlėjų produkcija gali būti išsekusi, arba jie gali tapti užmaskuoti, nulemdami neigiamą ICC arba ISH.

(ii) Audinio konservavimas gali būti netinkamas šiems tyrimo metodams, pvz.: ICC ar ISH gali būti klaidingai neigiami, jei tiriamas audinys yra fiksuotas per stiprių tirpalų, arba nukleino rūgščių amplifikacija iš parafinu fiksuoto audinio PGR metu gali būti blokuojama dar nenustatytais faktoriais.

(iii) Kadangi PGR ir ISH yra labai jautrūs tyrimo metodai, teigiami rezultatai gali tiesiog atspindėti lėtinės ar nebeaktyvios, o ne patogeninės ir produktyvios infekcijos genomines informacijos buvimą.

Todėl būtinos sąlygos naudotis ICC, ISH ar PGR neuropatologinei infekcijų diagnostikai yra tuo pačiu metu naudojami žinomi teigiami ir neigiami kontroliniai audiniai, kurie yra apdoroti identiška tiriamajam audiniui; rea-

gentų su apibrėžtomis savybėmis prieinamumas (antikūnai, zondai, pradmenys); reagentų adekvatus patikrinimas su kontroliniais audiniais didžiausiam jautrumui ir specifiškumui (optimalaus signalo triukšmo santykis). Visa tai turi būti atliekama patikimoje laboratorijoje, turint reikiamą patirtį, dirbant su imunohistocheminių antigenų paieškos technika, kaip fermentų naudojimas, mikrobangų gydymas arba autoklavavimas (Budka, 1997).

Virusai gali pažeisti nervų sistemą ne tik dėl produktyvios virusinės infekcijos, bet ir netiesioginiais būdais. Geriausias pavyzdys yra imuninis ADEM ar poinfekcinis / periveninis encefalitas, kaip vaikystės egzanteminė virusinė liga (pvz., tymai, raudonukė, kiaulytė, vėjaraupiai, gripas). Tai labai svarbu diferencijuojant nuo aktyvaus virusinio encefalomyelito: daugybiniai maži demielinizuoti židiniai išsidėstę aplink smulkiąsias venas baltojoje medžiagoje, pasižymintys ląsteliniu (limfocitine, makrofagine, mikroglijos) infiltracija (Budka, 1997).

KITOS INFEKČINĖS MENINGOENCEFALITO PRIEŽASTYS IR DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Klinikinė diferenciacija tarp virusinio ir nevirusinio infekcinio meningoencefalito yra sudėtinga ir dažnai neįmanoma. Galėtų padėti epidemiologiniai ir demografiniai ypatumai, tokie kaip visuomenėje paplitusios ar staiga atsirandančios infekcijos, profesija, kelionės ar kontaktas su gyvūnais anamnezėje. Ūminio bakterinio meningito atveju meninginė simptomatika (intensyvus galvos skausmas, fotofobija, vėmimas) atsiranda anksti ir dažniausiai yra sunkesni simptomai nei encefalopatijos požymiai. Pirminį meningitą atspindi ir dauginės cerebrolulbarinių nervų neuropatijos. Besitęsiantis karščiavimas, poūmė ligos pradžią su progresuojančiu sąmonės sutrikimu ir / ar padidėjusio intrakranijinio spaudimo požymiais labiau būdingi pūlingoms intrakranijinėms infekcijoms, tokioms kaip smegenų abscesas. Tuberkuliozinis meningitas (TBM) pasireiškia panašiai, ir vaikų amžiuje TBM simptomai pradžioje dažnai būna poūmiai. Esant neepideminėms sąlygoms dažniausia židininė encefalopatijos priežastis yra HSE; tačiau iš visų histologiškai tirtų herpes encefalitų nebuvo matoma skirtumo tarp teigiamų ir neigiamų HSV pacientų klinikinės ligos išraiškos (Whitley ir Gnann, 2002).

ADEM

ADEM yra autoimuninė liga, kurios patogenetinė priežastis yra ląstelinis imunitetas, nukreiptas prieš mielino bazinį proteiną (Behan ir kt., 1968), pasižyminti židininiais neurologiniais simptomais ir greitai progresuojančia eiga be karščiavimo. Paprastai anamnezėje išaiškinama prieš kelias dienas ar savaites persirgta liga su febriliu karščiavimu ar imunizacija (postinfekcinis ar postvakcininis encefalomyelitas). Jis skiriasi nuo infekcinio encefalito jaunesniu paciento amžiumi prodrome, buvusią vakcinaciją ar infekciją, karščiavimo nebuvimu simptomų atsiradimo metu,

židininiais neurologiniais simptomais (optinių nervų, galvos ir nugaros smegenų, periferinių nervų šaknelių pažeidimu). ADEM paprastai pasireiškia kaip monofazinė liga, atsirandanti po tam tikrų virusinių infekcijų ar vakcinacijų (postinfekcinis ir postvakcininis ADEM). Prodrominėje ligos fazėje būna migreninio tipo galvos skausmai su meningizmu. Sąmonės sutrikimai varijuoja nuo stuporo ir sumišimo iki komos. Dažniausiai išlieka abdominaliniai refleksai, pacientai nežymiai karščiuoja, stebima periferinio kraujo pleocitozė. Likvoro randama limfocitinė pleocitozė su nežymiai padidėjusiu baltymo kiekiu, ir tai primena virusinio encefalito likvoro vaizdą. Klinikinė Hashimoto encefalopatijos išraiška atitinka mažiau agresyvią pasikartojančią ADEM formą (Chaudhuri ir Behan, 2003).

CNS vaskulitas

CNS vaskulitas gali būti sisteminės ligos dalis arba apsiriboti vien nervų sistema. Sisteminiai simptomai, aseptinis meningitas ir židininė neurologinė simptomatika gali simuluoti virusinį encefalitą. Tai nustatoma tiek sisteminio vaskulito, tiek pirminio CNS angiito atvejais. Esant sistemiam vaskulitui, kuris pažeidžia CNS, galima suformuluoti diagnozę, remiantis sisteminių ir likvoro serologinių, imunologinių tyrimų kombinacija ir angiografiniais CNS vaskulito duomenimis. Izoliuoto angiito diagnozė yra gerokai sudėtingesnė, ir kartais net reikia smegenų ir smegenų dangalų biopsijos, kai išlieka diagnostinės abejonės.

Pseudomigrena su pleocitoze

Ūmus sumišimas, psichozė ir židininė neurologinė simptomatika (hemiplegija, hemianestezija ir afazija) kartu su migreninio tipo galvos skausmais būdingi šeiminei hemipleginei migrenai (Feely ir kt., 1982). Panašūs simptomai būdingi migrena sergantiems pacientams, kuriems randama sterili likvoro pleocitozė (pseudomigrena) (Schraede ir Burns, 1980). Siūloma teigti, kad likvoro pleocitozė šiais atvejais yra susijusi su pasikartojančiu polinkiu virusiniam meningitui (Casteels-van Daele ir kt., 1981). Pseudomigrena su pleocitoze ir migreninė koma, ko gero, yra grįžtamųjų ADEM formų išraiškos (Chaudhuri ir Behan, 2003).

GYDYMAS

Antivirusinis gydymas

Dviejose randomizuotose kontroliuojamose studijose acikloviras (10 mg/kg kas 8 val. į veną 10-iai dienų) buvo efektyvesnis nei vidarabinas (15 mg/kg/dieną), pagerinant suaugusių pacientų su biopsijoje įrodytu HSE išgyvenamumą (Skoldenberg ir kt., 1984; Whitley ir kt., 1986). Gydymas acikloviru yra saugus, taikomas esant didelei rizikai susirgti, diagnozuojant smegenų biopsijos metu. Tapo įprasta pradėti virusinio encefalito antivirusinį gydymą jį įtariant, iki specifinė etiologinė diagnozė bus nustatyta

(Chaudhuri ir Kennedy, 2002). HSE atveju skiriamas anksti, iki ligonis nėra komos būsenos, acikloviras mažina juo gydomų ligonių mirtingumą ir sergamumą. Acikloviras taip pat yra pasirinkimo vaistas gydant naujagimių HSE, tačiau nėra tikslaus studijų patvirtinimo, kad jis yra veiksmingesnis už vidarabiną. Acikloviro skilimo pusperiodis plazmoje yra palyginti trumpas ir jis paprastai skiriamas į veną 10 mg/kg kas 8 val. suaugusiesiems (bendra dienos dozė 30 mg/kg). Dienos acikloviro dozė naujagimių HSE yra 60 mg/kg (dviguba suaugusiųjų dozė). Daugiau nei 80% acikloviro iš plazmos yra ekskretuojama į šlapimą nepakitusio. Inkstų pažeidimas gali greitai sukelti acikloviro toksiskumą, todėl terapinės acikloviro dozės turi būti nustatomos pagal inkstų klirensą. Aprašomi reti pakartotiniai HSE epizodai, praėjus nuo kelių savaičių iki 3 mėnesių po gydymo acikloviru, jei gydymas truko 10 dienų ar mažiau (Davis, 2000). Skiriant įprastą gydymą, HSE recidyvai pasitaiko dažniau nei tikėtina – iki 5%. Tačiau recidyvų nebūna, jei didesnės vaisto dozės skiriamos 21 dieną (Ito, 2000). Nors nėra atliktų randomizuotų studijų, klinikinėje praktikoje įprasta skirti aciklovirą 14-ai dienų, jei ligonis yra imunokompetentiškas, arba 21 dienai, jei ligonis yra imunosupresuotas, esant teigiamam polimerazių grandininės reakcijos metodu įrodytam HSE iš CSS. Vidarabinas skiriamas retai, tik tais atvejais, kai žmogus negali būti gydomas acikloviru dėl šalutinio vaistų poveikio.

Kaip HSV atveju, acikloviro poveikis yra efektyvus ir gydant VZV. Dozės ir terapijos laikas yra tokie patys, kaip gydant HSE (GPP) encefalitą. CMV encefalitui taikoma kombinuota terapija su gancikloviru (5 mg/kg i/v du kartus dienoje), su foskarnetu (60 mg/kg kas 8 val. arba 90 mg/kg kas 12 val.). Tokios rekomendacijos siūlomos pastaruoju metu. Antiretrovirusinė terapija turi būti pridėjama ir tęsiama ŽIV infekuotiems ligoniams (Portegies ir kt., 2004).

Jokia antivirusinė terapija nėra efektyvi epizootiniam ir enzootiniam virusiniam encefalitui. Tačiau dėl didelio mirtingumo, kuris siejamas su B viruso (*cercopithecine herpesvirus*) encefalitu žmonėms, pastaruoju metu (Whitley ir Gann, 2002) siūloma gydyti intraveniniu acikloviru arba gancikloviru.

Nauji antivirusiniai vaistai, tokie kaip valcikloviras, gali būti efektyvūs HSV ir VZV encefalitams gydyti, tačiau prieš tai jų efektyvumas turi būti įrodytas formaliose studijose (Biran ir Steiner, 2002). Pleconarilas – naujas, „plataus spektro“ antivirusinis vaistas, kuris tinka enterovirusiniams encefalitams gydyti. Šiuo metu vyksta šio vaisto klinikinis įvertinimas (Pevear ir kt., 1999).

Kortikosteroidai

Didelės kortikosteroidų dozės (deksametazonas), kaip papildomas ūminio virusinio encefalito gydymas, nėra vienareikšmiškai laikomas efektyviu ir jo skyrimas yra kontraversiškas. Labiausiai jis tinka VZV encefalitui. Pirminė VZV infekcija imunokompetentiškiems vaikams gali sukelti rimtą encefalitą, kuris atsiranda dėl cerebrinio vaskulito (Hausler ir kt., 2002). Vaskulitas, atsiradęs po pirminės

ar antrinės VZV infekcijos, turi polinkį pereiti į lėtinę eiga imunokompetentiškiems vaikams ir suaugusiesiems (granuliozinis angiitas). HSE retai komplikuojasi sunkia vazogenine edema, KT ir MRT stebima vidurinių struktūrų dislokacija, šiuo atveju didelės steroidų dozės gali padėti. Pulsinė terapija metilprednizolonu duoda gerą efektą nedelei pacientų grupei, kurių ūminis virusinis encefalitas pasireiškia progresuojančiu sąmonės sutrikimu – reikšmingu prognostiniu faktoriumi (Nakano ir kt., 2003).

Atsižvelgiant į šių dienų duomenis, kombinuota acikloviro/steroidų terapija gali būti rekomenduojama imunokompetentiškiems individams su sunkia VZV encefalito forma ir galimais kitais ūminio virusinio encefalito atvejais, kai ankstyvoje ligos fazėje KT ir MRT įrodoma progresuojanti cerebrinė edema (GPP). Tiek didelės deksametazono dozės, tiek pulsinė terapija metilprednizolonu tinka šioms situacijoms. Steroidų terapijos trukmė turi būti trumpa (tarp 3 ir 5 dienų), norint sumažinti pašalinius poveikius (pvz., kraujavimus iš virškinamojo trakto, antrinių karščiavimų ir infekcijas).

Nors trūksta randomizuotų kontroliuojamų studijų, ADEM atvejui paprastai rekomenduojamas gydymas didelėmis steroidų dozėmis (intraveniniais metilprednizolono pulso) ir / ar plazmaferezėmis (Cohen ir kt., 2001, IV klasė ir GPP).

Chirurginė intervencija

Chirurginė dekompresija ūminio virusinio encefalito atveju indikuotina gresiančiai smegenų kamieno išvaržai ar padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui, kuris yra refrakteriškas medikamentiniam gydymui (steroidams, manitolui, GPP). Ši intervencija pagerino HSE išėitis individualiais atvejais (Yan, 2002).

Bendrieji bruožai

Visi, susirgę ūminiu encefalitu, turi būti hospitalizuojami. Kaip kritiškai sunkūs ligoniai, šie pacientai turi būti hospitalizuoti netoli intensyviosios terapijos skyriaus, kuriame yra mechaninės ventiliacijos aparatūra. Nepriklausomai nuo etiologijos, ūminio virusinio encefalito atveju palaikomas gydymas yra vienas esminių gydymo momentų (Chaudhuri ir Kennedy, 2002). Traukuliai gydomi intraveniniu fenitoinu. Ypatingas dėmesys skiriamas kvėpavimo funkcijos palaikymui, širdies ritmo korekcijai, skysčių balansui, giliųjų venų trombozės profilaktikai, aspiracinės pneumonijos prevencijai, padidėjusio intrakranijinio spaudimo medikamentiniam gydymui ir antrinės bakterinės infekcijos prevencijai. Dažnos yra antrinės neurologinės komplikacijos, kurios apima cerebrinį infarktą, smegenų venų trombozę, sutrikusios ADH sekrecijos sindromą, aspiracinę pneumoniją, viršutinės virškinamojo trakto dalies kraujavimą, šlapimo pūslės infekciją ir diseminuotą intravaskulinę koagulopatiją.

Visuomenėje įgytu infekciniu encefalitu sergančių pacientų izoliacija nebūtina. Imunosupresuotiems pacientams, pasiutligės encefalito ir užkrečiamos virusinės karš-

tinės atvejais apsisprendimas dėl paciento izoliacijos yra rimtai svarstyti.

Reabilitacija

Pacientai, išgyvenę virusinį encefalitą ir mielitą, sudaro heterogenišką grupę. Infekcinio sukėlėjo prigimtis, anatomiinių pažeidimų įvairovė ir gydymo pradžios laikas lemia prognozę. Longitudinalinės atvejų studijos, apžvelgiančios kognityvines ir psichosocialines išeitis, persirgus *herpes simplex* virusiniu encefalitu, vadovavosi šių laikų ankstyva ligos diagnostika ir efektyviu gydymu. Nepaisant kelių atvejų aprašymų (Wilson ir kt., 2001; Miotto, 2002, ir kiti), nėra atlikta pakankamai studijų apie reabilitacijos reikšmę, ją taikant po encefalito (Moorthi ir kt., 1999), kad būtų galima apibrėžti tikslesnes išvadas.

Prevencija

Šiuo metu yra keletas vakcinų prieš kelis virusus, galinčius sukelti encefalitą. Visuotinė vakcinacija rekomenduojama prieš tymus, kiaulytę, raudonukę ir poliovirusą. Europos keliautojams į specifinius rajonus (pvz., Pietryčių Aziją) patariama vakcinacija prieš pasiutligę ir japoniškąjį encefalitą. Prevencija prieš egzotines paramiksovirusinio encefalito formas (Nipah ir Hendra virusai) yra sąlygota išimtinai aplinkos veiksnių (sanitarinių sąlygų gerinimas, užkrato pernešėjų kontrolė ir vengimas).

DIAGNOSTINIŲ TYRIMŲ REKOMENDACIJOS

Virusinis encefalitas vis dar yra besivystanti medicinos disciplina. Nuolat atsiranda naujų patogenų ir grįžta senieji, ieškoma specifinių gydymo metodų, nes iki šiol nerasta daugelio virusinių encefalitų specifinių gydymo priemonių. Tikimasi, kad ateinantys metai atneš diagnostikos tobulinimo ir gydymo galimybių. Šiuo metu remiamasi griežtu diagnostinių tyrimų protokolu, kuris apima:

Tyrimas	Radiniai	Rekomendacijos lygis	Įrodymų klasė
LP	Ląstelės: 5–500 baltieji kraujo kūneliai; gali būti ksantochrominiai su raudonaisiais kraujo kūneliais. Gliukozė: normali (retai sumažėjusi). Baltymo >50 mg/dl	A	II

Tyrimas	Radiniai	Rekomendacijos lygis	Įrodymų klasė
Serologija	CSS ir serumas	B	II
PGR	Didžioji pagalba diagnostikoje (CSS). Gali būti klaidingai neigiama pirmomis 2 ligos dienomis.	A	I
EEG	Ankstvyvas ir jautrus. Nespecifinis. Gali identifikuoti židinius pakitimus.	C	III
Vaizdiniai tyrimai	MRT paprastai jautresnis nei KT, būdingi didelio tankio židiniai T2 ir FLAIR režimais.	B	II
Virusinė kultūra	Tik retais atvejais naudinga.		
Smegenų biopsija	Labai jautrus. Nerutininis tyrimas.	C	III ir GPP

TERAPINĖS INTERVENCIJOS REKOMENDACIJOS

Pateikiamos specifinio ir simptominio gydymo galimybės virusinio encefalito atveju

Intervencija	Įrodymų klasė	Rekomendacijos lygis
Acikloviras HSE	II	A
Acikloviras įtariamam virusiniam encefalitui	IV	(-)
Acikloviras VZV encefalitui	IV	(-)
Gancikloviras ir / foskarnetas CMV encefalitui	IV	(-)
Acikloviras ar gancikloviras B virusiniam encefalitui	IV	(-)
Pleconarilas enterovirusiniam encefalitui	N/A	(-)
Kortikosteroidai virusiniam encefalitui	IV	
Chirurginė dekompresija	IV	

Šios nuorodos bus atnaujintos, kai bus būtina arba bet kuriuo atveju per 3 metus.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2005; 12: 331–43.