

## NEUROLOŠKI SIMPTOMI U DJECE POVEZANI S INFEKCIJOM VIRUSIMA INFLUENCE

MONIKA KUKURUZOVIĆ<sup>1</sup>, LJERKA CVITANOVIĆ ŠOJAT<sup>1</sup>, ROMANA GJERGJA JURAŠKI<sup>2</sup>, MAŠA MALENICA<sup>1</sup>, KRISTINA KUŽNIK<sup>1</sup>,  
IVA MIHATOV ŠTEFANOVIĆ<sup>1</sup>, MAJA VUGRINEC<sup>1</sup>

*Virusi influence rasprostranjeni su po cijelom svijetu, a budući da se vrlo lako i brzo šire, danas se, jedini od svih infekcijskih uzročnika, pojavljuju pandemijski uz uzrokovanje manjih ili većih epidemija svake godine u zimskim mjesecima. Uzrokuju različite oblike kliničke slike čija težina ovisi o pojedinim serotipovima. Osim simptoma sa strane dišnog sustava i pratećih općih simptoma, virusi influence su česti uzročnici brojnih komplikacija. Cilj našeg istraživanja bio je opisati kliničke karakteristike bolesti uzrokovane virusima influence A/B u bolesnika koji su hospitalizirani s neurološkim simptomima na Neuropedijatrijskom odsjeku KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu od siječnja 2008. do ožujka 2011. godine i podignuti svijest o neurološkim komplikacijama gripe među djecom.*

Deskriptori: INFLUENCA A VIRUS; INFLUENCA B VIRUS; NEUROLOŠKI SIMPTOMI; NAPADAJI; KOMPLIKACIJE

### UVOD

Virusi influence (A, B, C) pripadaju skupini virusa uzročnika akutne upalne bolesti dišnog puta. Tipovi A i B pojavljuju se u manjim ili većim epidemijama, svake zime, a virus influence A katkad i pandemijski (1, 2, 3). Virusi prvenstveno uzrokuju respiratorne infekcije koje zahvaćaju i gornji i donji dišni sustav, a simptomi variraju od običnog respiratornog katara do teških bronhiolitisa i pneumonija s razvojem respiratorne insuficijencije. Praćeni su općim simptomima (visoka temperatura, glavobolja, mijalgija, povraćanje). Infekcija virusom influence često je praćena brojnim komplikacijama koje mogu biti uzrokovane samim virusom, sekundarnim bakterijskim infekcijama ili zajedničkim djelovanjem tih dvaju čimbenika. U epidemija-

ma komplikacije se registriraju i izvan dišnog sustava, osobito u djece s rizičnim čimbenicima, a to su miozitis, rabdomioliza, mioperikarditis, infarkt miokarda, reaktivni artritis (1, 3, 4). Rijetka, ali ozbiljna komplikacija virusa influence je zahvaćanje središnjeg živčanog sustava, koja se prezentira s različitim simptomima i bolestima, a javlja se u 10% hospitalizirane djece. Komplikacije se mogu podijeliti na parainfekcijske i postinfekcijske, a javljaju se kao epileptički napadaji, i to najčešće u obliku febrilnih konvulzija, Reyeovog sindroma, aseptičkog meningitisa, cerebelitisa, encefalitisa, encefalopatije povezane s influencom te postinfekcijski kao akutni diseminirani encefalomijelitis, akutni transverzalni mijelitis, Guillain-Barréov sindrom, akutni nekrotizirajući hemoragijski encefalitis, postinfekcijski meningoencefalitis (4, 5, 6, 7). Kao što je uobičajeno za pojavu komplikacija, tako se i one uzrokovane virusom influence najčešće javljaju u rizičnim skupinama djece (mlađa životna dob, djeca s neurološkim i neuromuskularnim bolestima, djeca s drugim kroničnim bolestima) (3). Počevši od Hipokrata, otkada datiraju prvi zapisi o bolesti uzrokovanoj virusima influence, bili su uzrok

brojnim komplikacijama i smrtnim ishodom. Unatoč tome, prognoza bolesti uzrokovana virusima influence je dobra, jer najčešće dolazi do potpunog ozdravljenja (1, 8).

### METODA

Obavljeno je retrospektivno istraživanje djece koja su bila hospitalizirana na Odsjeku za dječju neurologiju tijekom sezone influence 2008.- 2011. (studeni-ožujak) zbog neuroloških simptoma, a u kojih je izoliran virus influence. Navedeno razdoblje obuhvaća i bolesnike koji su oboljeli od pandemijske influence što je u Hrvatskoj počela u srpnju 2009., a klinički se bitno ne razlikuje od sezonske gripe. Virološka dijagnostika provedena je DFA metodom iz respiratornih uzoraka u Službi za mikrobiologiju u Nacionalnom centru Svjetske zdravstvene organizacije za influencu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Zagreb.

### REZULTATI

U našem istraživanju obuhvaćena su djeca hospitalizirana na Odsjeku za neuropedijatriju od 2008.- 2011. godine tijekom sezonske pojave gripe, koja obu-

<sup>1</sup> KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

<sup>2</sup> Dječja bolnica „Srebrnjak“, Srebrnjak 100, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ljerka Cvitanović Šojat, KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-mail: ljerka.cvitanovic-sojat@zg.t-com.hr

Tablica 1. Broj i vrsta izoliranih virusa  
Table 1. Number and types of isolated viruses

Vrsta virusa Type of virus	Broj izoliranih virusa Number of isolated viruses
Influenca tip A Influenza type A	15
Influenca tip B Influenza type B	5
Influenca tip A+parainfluenca III. Influenza type A+parainfluenza III	1

Tablica 2. Neurološke manifestacije uzrokovane virusima influence A/B  
Table 2. Neurologic manifestations caused by influenza virus A/B

Neurološke manifestacije Neurologic manifestations	Broj bolesnika Number of patients
Febrilne konvulzije Febrile seizures	6
Afebrilne konvulzije Afebrile seizures	2
Epileptički napadaj kod bolesnika s dobro kontroliranom epilepsijom Epileptic seizures in patients with well controlled epilepsy	6
Sinkopa Syncope	3
Periferna pareza ličnog živca Peripheral facial palsy	2
Diplopija Diplopia	1
Vrtoglavica Vertigo	1

hvaća razdoblje od početka studenog do kraja ožujka. Unutar toga razdoblja, od 1. 7. 2009. - 15. 3. 2011. godine bilo je razdoblje nove, pandemijske influence H1N1. Tijekom razdoblja 2008.-2011. godine hospitalizirano je 480-ero bolesnika svih dobnih skupina. Kod 83-je djece, koja su pri dolasku uz neurološke simptome bila febrilna ili su postala subfebrilna do febrilna u prvim danima hospitalizacije, učinjen je bris nazofarinksa na respiratorne viruse. Bilo je 43 djevojčica i 40 dječaka u dobi od 1 do 18 godina. Od ukupnog broja djece s neurološkim simptomima kod kojih je uzet uzorak, u 21-og djeteta (25%) dokazan je virus influence tip A (15-ero djece), tip B (5-ero djece), A + parainfluence 3 (1 djetete). Broj i vrsta dokazanih virusa prikazan je u tablici 1. Većina dokazanih virusa influence bilo je u pandemijskom razdoblju. Od 15-ero djece s dokazanom infekcijom

virusom influence tip A, u pandemijskom razdoblju je bilo njih devetero, s tipom B jedno djetete te djetete s dokazanom influence A u koinfekciji s virusom parainfluence 3. Nitko od djece kojima je uzet uzorak nije primio cjepivo protiv gripe, također niti jedan bolesnik nije imao u serumu metaboličkih abnormalnosti ili dokazanu bakterijsku superinfekciju. Od 21-og djeteta kod kojeg su izolirani virusi influence A/B, a hospitalizirana su zbog neuroloških simptoma, njih šestoro (28%) imalo je febrilne konvulzije, od toga njih 5-ero u pandemijskom razdoblju, dvoje djece (23,8%) bilo je s prvim afebrilnim napadajima, šestoro djece (28,5%) kod koje je prethodno dijagnosticirana i dobro kontrolirana epilepsija s afebrilnim konvulzivnim napadajem, od čega je kod dvoje virus dokazan u pandemijskom razdoblju. Sva tri djeteta sa sinkopom hospitalizirana su u razdoblju pandemijske gripe. Od dvoje djece koje je imalo parezu ličnog živca po perifernom tipu svakom razdoblju pripada po jedno djetete. Jedno djetete imalo je vrtoglavicu i diplopiju, što je prikazano u tablici 2. Svi bolesnici su bili tretirani simptomatskom terapijom i imali su potpuni oporavak.

#### ZAKLJUČAK

Gledajući kroz povijest, postojale su brojne epidemije i pandemije uzrokovane virusom influence što su dovodile do raznih poremećaja, koji su varirali od subkliničkih do kompliciranih, ali i do smrtnih ishoda (1, 8, 9). Zahvaćenost živčanog sustava češća je kod djece nego kod odraslih. Brojna istraživanja pokazala su povezanost širokog spektra neuroloških manifestacija s virusom influence kao što su: konvulzije, encefalopatije, meningitis, encefalitis, demijelinizirajuća polineuropatija (Guillain-Barréov sindrom), akutni diseminirani encefalomijelitis, transverzni mijelitis, promjene u stanju svijesti, psihoze, abnormalni pokreti, pareza ličnog živca, Reyeov sindrom (3, 6). Komplikacije se pripisuju izravnom djelovanju virusa, iako je viremija izuzetno rijetka pojava, a patogenetska povezanost virusa influence s komplikacijama nije još u potpunosti razjašnjena (1, 11). Ipak se smatra da utjecaj hiperprodukcije citokina i imunokompleksa pridonosi samoj patogenezi. Za razliku od sezonske, pandemijska influenza H1N1 donijela je veći broj neuroloških komplikacija (2, 6). Razlog tome je što je bilo više zahvaćene

djece kod koje su neurološke komplikacije inače češće, ali i povećana osjetljivost javnosti na pandemiju što je rezultirala boljom dijagnostikom i bilježenjem broja slučajeva s neurološkim komplikacijama (6). Rezultat našeg istraživanja pokazao je također brojne neurološke manifestacije tijekom sezone gripe, sukladno s dosad provedenim istraživanjima (3, 9). Važno je napomenuti da je veliki dio razdoblja obuhvaćalo i razdoblje pandemijske gripe, što uvelike povećava broj neuroloških komplikacija i slaže se sa svjetskim podacima o češćim neurološkim komplikacijama. Međutim, velika većina dosadašnjih radova pokazala je bolesnike s klasičnim respiratornim simptomima, kod kojih je tijekom bolesti došlo do neuroloških komplikacija, dok u našem istraživanju niti jedno djetete koje se prezentiralo neurološkim simptomima, a izoliran mu je virus Influence A/B, kod dolaska nije imalo respiratorne simptome (10). Naglašavamo da niti jedan bolesnik nije bio procijepljen. Nitko od bolesnika nije imao metaboličke abnormalnosti, koje prema literaturi najčešće dovode do encefalopatije (5, 11). Na temelju svih spoznaja o djelovanju virusa na središnji živčani sustav, ne zanemarujući ni moguću smrt, u vrijeme sezone gripu treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod bolesnika s bilo kojom neurološkom manifestacijom, prije svega febrilnim konvulzijama i epileptičkim napadajima kao najčešćim neurološkim manifestacijama, kad respiratorni simptomi nisu ni prisutni (12).

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

#### LITERATURA

- Kuzman I. Virusi influence. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S., ur. Infektologija. 1. izd. Zagreb, Profil; 2006:490-6.
- Kuzman I. Influenca: klinička slika bolesti i komplikacije. Medicus. 2011;20:25-32.
- Tešović G, Stemberger L. Komplikacije influence u djece. Medicus. 2011;20:39-44.
- Wright P. Influenza Viruses, Parainfluenza Viruses. U: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier; 2007:1384-8.
- Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. Clin Infect Dis. 2003;36:299-305.
- Lepur D. Neurološke komplikacije influence. Medicus. 2011;20:53-9.
- Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, Okabe N. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis. 2002; 35:512-7.
- Foley PB. Encephalitis lethargica and the influenza virus. III. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: neuropathology and discussion. J Neural Transm. 2009;116:1309-21.

9. Thompson W, Shay D, Weintraub E, Brammer L, Anderson L, Fukuda K. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003;289:179-86.  
10. Newland J, Romero J, Varman M, Drake C, Holst A, Safranek T, Subbarao K. Encephalitis as-

sociated with influenza B virus infection in 2 children and a review of the literature. Clin Infect Dis. 2003;36:e 87-95.  
11. van Zeijl HJ, Bakkers J, Wilbrink B, Melchers WJG, Mullaart RA, Galama JMD. Influenza-associated encephalopathy: No evidence for neuroinvasion

by influenza virus nor for reactivation of human herpesvirus 6 or 7. Clin Inf Dis. 2005;40:483-5.  
12. Chiu S, Tse C, Lau Y, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. Pediatrics. 2001;108:1004-5.

## Summary

### NEUROLOGIC SIGNS AND SYMPTOMS ASSOCIATED WITH INFLUENZA INFECTION IN CHILDREN

M. Kukuruzović, Lj. Cvitanović Šojat, R. Gjergja Juraški, M. Malenica, K. Kužnik, I. Mihatov Štefanović, M. Vugrinec

*Influenza viruses are spread worldwide, and due to their very easy and rapid dissemination, they eventually cause pandemic disease as well as minor or major epidemics every winter. Influenza viruses cause predominantly respiratory illness accompanied by systemic symptoms, but are also responsible for numerous complications. The aim of the study was to describe clinical characteristics of influenza A/B in our patients presenting with neurologic symptoms and hospitalized at Neuropediatric Department, Sestre milosrdnice University Hospital Center from January 2008 to April 2011, and at the same time to raise general awareness of the neurologic complications of influenza in children.*

Descriptors: INFLUENZA A VIRUS; INFLUENZA B VIRUS; NEUROLOGIC MANIFESTATIONS; SEIZURES; COMPLICATIONS

Primljeno/Received: 3. 11. 2011.

Prihvaćeno/Accepted: 12. 4. 2012.