

# Herpesentsefaliit Eesti lastel aastatel 1993–2003

Imbi Eelmäe<sup>1</sup>, Margit Närska<sup>2</sup>, Eda Tamm<sup>2</sup>, Aita Napa<sup>2</sup>, Pilvi Ilves<sup>3</sup>, Liis Toome<sup>4</sup>, Silvi Plado<sup>4</sup>, Siiri Torm<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ lastekliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik, <sup>3</sup>TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus, <sup>4</sup>Tallinna Lastehaigla

## Herpes simplex'i viirus, herpesentsefaliit

**Herpesentsefaliit (HE) on harva esinev suure letaalsusega ja sageli invaliidistumist põhjustav haigus. HE haigestumus on 2–4 juhtu 1 000 000 inimese kohta aastas, sellest 30% diagnoositakse lastel. Töö eesmärgiks oli uurida Eesti laste HE haigestumust, võrrelda haiguse kliinilist pilti ja kulgu vastsündinutel ning vanematel lastel. Uurimuse tulemusena oli 1993.–2003. aastal lastel diagnoositud HE juhtude järgi HE haigestumus vastsündinutel 1 juht 15 000 elussünni kohta ja kuni 15 aastastel lastel 1 juht 300 000 lapse kohta aastas. Haiguse kliinilises pildis esinesid erinevused vanuserühmade vahel. Vastsündinutel olid peamisteks haigussümptomiteks krambid, teadvushäire ja hingamishäired; vanematel lastel palavik, teadvushäire ja tasakaaluhäire.**

Vaatamata viimaste aastakümnete edusammudele viirusvastases ravis on herpesentsefaliit (HE) jäanud raskeks haiguseks, mille tagajärjeks on sageli invaliidistumine ja millega kaasneb suur suremus. HE haigestumus on 2–4 juhtu ühe miljoni inimese kohta aastas, kusjuures 30% juhtudest diagnoositakse lastel (1).

Herpesentsefaliit esineb kahe iseseisva alavormina:

- **lastel pärast vastsündinuperioodi ja täiskasvanutel** on HE sporaadiline, haigus lokaliseerub tavaliselt oimu- ja otsmikusagarates, olles enamasti põhjustatud *herpes simplex'*i viirus 1 (HSV-1) poolt;
- **vastsündinutel** on aju haaratus sageli difuusne ja tavaliselt on HE põhjuseks *herpes simplex'*i viirus 2 (HSV-2), millega infitseerumine toimub sünnitusteedes (2).

Sporaadilist HEd esineb sagedamini 5.–30. eluaastani ja pärast 50. eluaastat (3). Kogu maailmas sageneb haigestumine HSV-infektsioonidesse, sealhulgas genitaalherpesinfektsiooni. Viimasest tingituna suureneb ka neonataalse HSV-infektsiooni esinemissagedus (4, 5). Neonataalsesse HSV-infektsiooni haigestumus on 1,65–50 juhtu 100 000 elussünni kohta, olles väiksem Inglismaal ja suurim Ameerika Ühendriikides. Vastsündinute HE moodustab 30–35% kõikidest neonataalsetest

HSV-infektsioonidest (5, 6). Infitseerumine HSVga toimub vastsündinutel enamasti sünnituse käigus (90% juhtudest), väga harva üsasiseselt astsendeeruva infektsioonina emakakaelast või veelgi harvemini transplatsentaarselt. Sünnituse ajal kasutatavad loote skalbi elektroodid suurendavad neonataalse infektsiooni riski. Võimalik on ka postnataalne infitseerumine (5). Risk nakatumiseks on suurim (~50%) vastsündinutel, kelle ema nakatus primaarsesse genitaalherpesinfektsiooni raseduse ajal. Nakkusrisk on väike (3–5%), kui on tegemist genitaalherpesinfektsiooni retsidiiviga, mis ägeneb sünnituse ajal, ja veelgi väiksem (0,04%), kui emal on anamneesis korduvad genitaalherpese episoodid, kuid sünnituse ajal on ta asümptoomne (3, 5). Vastsündinute HEd võivad põhjustada nii HSV-1 kui ka HSV-2, viimane siiski sagedamini (4, 5, 6). Prognoos HSV-1 poolt põhjustatud neonataalse HE korral on parem (7).

Vanematel lastel võib HE olla primaarse infektsiooni tagajärg, kuid sagedamini on haigus tingitud viiruse reaktivatsioonist. HE peamisteks sümptomiteks selles vanuserühmas on enamasti palavik, teadvushäire, psühhootiline käitumine ja oimusagarate haaratusest tingitud fokaalne neuroloogiline sümptomaatika. Vastsündinutel areneb HE kliiniline pilt enamasti 2.–3. elunädalal. Esmasümptomiteks on tüüpiliselt palavik

ja teadvushäire, millele järgnevad ravile raskesti alluvad fokaalsed krampid. Sagedasti esinevad toitmisraskused ja hingamishäired. Kirjeldatud on ka samaaegset herpeslöövet nahal (3, 8).

Liikvori muutused on HE puhul mittespetsiifilised: suurenenud erütrotsüütide arv, pleotsütoos (valdavalt lümfotsütaarne), valgu kontsentratsiooni suurenemine ja glükoosi kontsentratsiooni kerge vähenemine. HSV-spetsiifiliste antikehade kindlakstegemiseks liikvoris või seerumis kasutatakse serodiagnostikat, tavaliselt ELISA-meetodit või lateksaglutinatsiooni (3). PCR (*Polymerase Chain Reaction*) on HE diagnostikas kõige sensitiivsemaks ja spetsiifiliseks meetodiks (2, 9).

Abistavateks meetoditeks HE diagnoosimisel on elektroentsefalograafia (EEG), kompuutertomograafiline (KT) ja magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring. Vanematel lastel kirjeldatakse haiguse varajases staadiumis EEGs fokaalseid *spike'*e ja aeglustunud rütmi. Iseloomulikuks muutuseks on paroksüsmaalsed lateraliseerunud epileptiformsed avaldused. Vastsündinutel on EEGs tavaliselt difuussed muutused. Radioloogiline leid võib haiguse alguses olla patoloogiat või esinevad mittespetsiifilised ajuturse nähud. KT-uuringule tuleks eelistada MRT-uuringut, mis on varases haigusstaadiumis sensitiivsem. Vanematel lastel on tüüpiline ühepoolselt temporaalselt või frontotemporaalselt algav protsess. Radioloogiline leid vastsündinute HE korral on erinev vanemate laste ja täiskasvanute HE leiust. Vastsündinutele on iseloomulik difuusne fulminantne multifokaalne nekroos ajus, petehhiaalsed ja suuremad hemorraagiad ning ajuturse. Muutused progresseeruvad kiiresti ja haaravad tüüpiliselt ka kortikaalset hallainet, kus kujuneb hemorraagiline nekroos. Iseloomulikuks on kiire ajuatroofia, multitsüstilise degeneratsiooni ning ajukäärude kaltsifikaatide kujunemine (10).

HE valikravimiks on atsükloviir, mille kasutuselevõtt on vähendanud oluliselt HE suremust ja parandanud prognoosi (3). Kirjanduse andmetel on atsükloviiriga ravitud patsientide suremus 6–28% (1). Varajase ravi alustamise korral on

paremad kaugtagajärjed nii vastsündinutel kui ka vanematel lastel. Prognostiliselt oluline on haiguse raskusaste: suurema Glasgow koomaskaala pallidega patsientidel on prognoos parem kui väiksema skooriga patsientidel (2–5).

Efektiivne vaktsiin aitaks kontrollida genitaalherpesinfektsioonide levikut ja seeläbi säästa vastsündinuid herpesinfektsioonidest. Senised uuringud kinnitavad HSV-vastaste vaktsiinide efektiivsust vaid HSV-1 ja HSV-2 seronegatiivsetel naistel, kuid mitte meestel (4). Ägedas faasis genitaalherpesega naisel on soovitatavaks sünnitusviisiks keisrilõige, millega saab vähendada vastsündinu riski nakatuda HSVga (2, 4, 5).

**Töö eesmärgiks** oli uurida laste HE haigestumust Eestis, võrrelda haiguse kliinilist pilti ja kulgu vastsündinutel ning vanematel lastel.

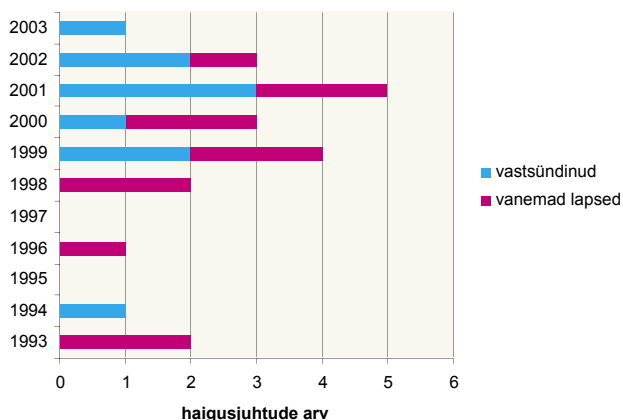
### Uurimismaterjal ja -meetodid

Käesolev retrospektiivne uurimus hõlmas 11 aasta jooksul (jaanuarist 1993 kuni detsembrini 2003) lastel diagnoositud 22 HE juhtu Eestis. Uuritavatest oli 10 haiget hospitaliseeritud Tallinna Lastehaiglaste ning 12 haiget TÜK lastekliinikusse ning anestezioloogia ja intensiivravi kliiniku lasteintensiivravi osakonda. Kuna HE on enamasti raske kuluga haigus ja selle diagnostika keerukas, siis ravitakse neid lapsi kahes Eesti kolmanda etapi lastehaiglas. Seega on saadud andmed arvestatavad Eesti laste kohta tervikuna.

Uuriti patsientide demograafilisi andmeid, haiguse kliinilist pilti, laboratoorseid näitajaid, radioloogiliste uuringute ja EEG tulemusi, andmeid ravi ning patsiendi seisundi kohta lahkumisel haiglast. Vastsündinutel analüüsiti lisaks andmeid ema raseduse ja sünnituse kohta. Võrdlemaks haiguse kliinilist pilti ning haiguskulgu erinevates vanuserühmades, jaotati patsiendid kahte rühma: vastsündinud ja vanemad lapsed.

### Tulemused ja arutelu

Uurimisperioodil diagnoositi HE 22 lapsel (vt jn 1), 11 tüdrukul ja 11 poisil. Uuritavad jaotati kahte



**Joonis 1. Herpesentsefaliiti haigestunud laste arv aastatel 1993–2003 (kokku 22).**

vanuserühma: 10 vastsündinut vanusega 1–37 päeva (keskmine vanus haigestumisel 10 päeva) ja 12 vanemat last vanuses 10 kuud kuni 15 aastat (keskmine vanus haigestumisel 7,2 aastat). Kõik vastsündinud olid sündinud ajalisel. Kahe lapse emal olid anamneesis korduvad genitaalherpesinfektsiooni ägenemised, kahel esines sünnitusel palavik ja koorioamniit, kuus ema olid sümptomiteta.

HE haigestumus oli vaadeldud ajaperioodil vanematel lastel 1 juht 300 000 kuni 15aastase lapse kohta aastas. Vastsündinute haigestumine HESse Eestis näitab aastate lõikes suurenemistendentsi, mis võib olla seotud genitaalherpesinfektsiooni sagenemisega ja samuti paranenud diagnostikavõimalustega. Neonataalse HE kohta käivaid epidemioloogilisi andmeid on seni üsna vähe avaldatud. Teadaolevalt moodustab HE kõikidest neonataalsetest HSV-infektsioonidest 30–35% (5, 6). Meie uuringu andmetel oli vastsündinute HE haigestumus Eestis 1 juhtum 15 000 elussünni kohta.

Vastsündinutel ja vanematel lastel osutus HE kliiniline avaldumine erinevaks (vt tabel 1). Vastsündinute rühmas olid sagedasemad sümptomid krambid (8 patsiendil 10st), teadvushäire (8 patsiendil), hingamishäired (5 patsiendil), vaid ühel lapsel esines palavik ja herpeslööve. Vanematel lastel olid peamisteks haigusnähtudeks palavik

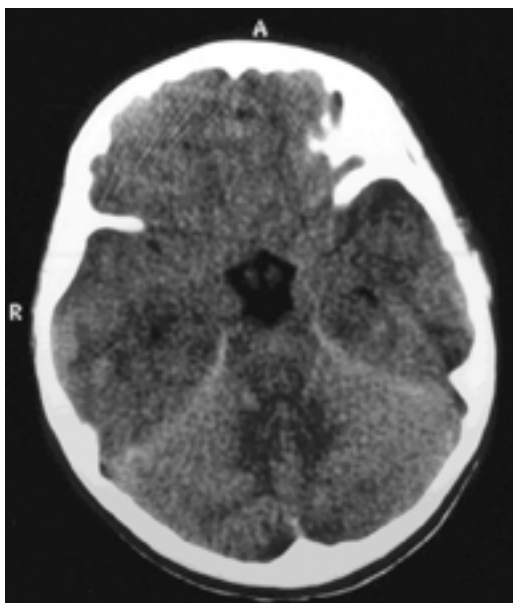
(10 patsiendil 12st), teadvushäire (8 patsiendil), tasakaaluhäire (7 patsiendil) ja krambid (6 patsiendil), harvem esines herpeslöövet ja psühhootilist käitumist. Kuna HE kliiniline pilt oli haiguse algfaasis mittespetsiifiline, põhjustas see raskusi haiguse diagnoosimisel.

Liikvorit uuriti 21 patsiendil (95%). Pleotsütoos oli vastsündinutel  $1-59 \times 10^6/l$  ja vanematel lastel  $1-795 \times 10^6/l$ . Valgu kontsentratsiooni suurenemine liikvoris esines 70%-l vastsündinutel (1,1–6 g/l) ja 25%-l vanematel lastel (0,56–2,3 g/l). Liikvori leukotsütaarne valem oli määratud 5 lapsel (23%) ja oli kõigil juhtudel lümfotsütaarne. Andmed erütrotsüütide arvu ja glükoosi kontsentratsiooni kohta liikvoris olid puudulikud.

Entsefaliidi etioloogia selgitamiseks kasutati serodiagnostikat (ELISA) liikvorist ja/või verest ning alates 2000. aastast ka PCR analüüsi liikvorist ja/või verest. Ühel juhul isoleeriti HSV ajukoest *post mortem*. Seroloogilisi uuringuid tehti 20 patsiendil (91%), kellest 13-l (65%) leiti HSV IgM-tüüpi antike-

**Tabel 1. Herpesentsefaliidi sümptomid erinevates vanuserühmades**

Vastsündinud	(n = 10)	Vanemad lapsed	(n = 12)
Sümptom	%	Sümptom	%
Krambid	80	Palavik	83
Teadvushäire	80	Teadvushäire	67
Hingamishäired	50	Tasakaaluhäire	58
Palavik	10	Krambid	50
Herpeslööve	10	Herpeslööve	33
		Psühhootiline käitumine	25



**Joonis 2.** KT-uuring (5. haiguspäeval) HSV-1 entsefaliidiga 10aastasel tüdrukul. Natiivuurinul on mõlemal pool väiksema tihedusega alad oimusagarates, vasemal > paremal. Atsükloviirravi algus 6. haiguspäevast, ajusurm ja isoelektriline EEG 7. haiguspäeval. *Exitus letalis.*

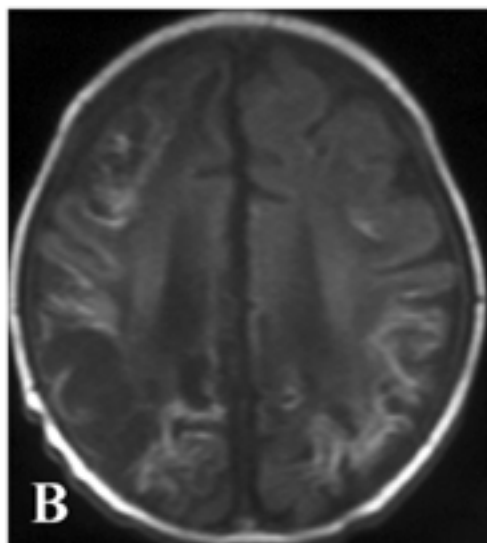
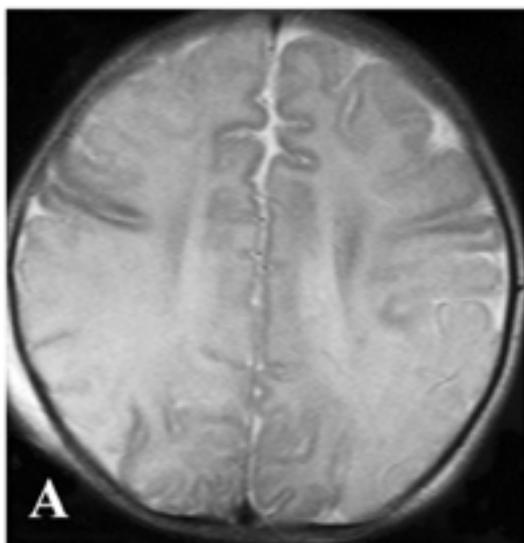
had. PCR analüüs tehti 12 patsiendil (55%), kellest 10 (83%) osutus HSV-positiivseks. HE tekitajaks oli vastsündinutel 5 juhul (50%) HSV-2, 4 juhul (40%) HSV-1 ja 1 juhul (10%) täpsustamata HSV; vanematel lastel 8 juhul (67%) HSV-1 ja 4 juhul (33%) täpsustamata HSV.

EEG tehti 19 lapsele (86%) ja oli patoloogilise leiuga 17 juhul (89%). HE spetsiifiline leid EEGs esines 9 juhul (6 vastsündinul, 3 vanemal lapsel).

Radioloogilistest uuringutest kasutati KTd ja/või MRTd 19 juhul (86%), neist ilmses patoloogiline leid 15 juhul (79%) (vt jn 2 ja 3). Vastsündinutel kasutati sõeluuringuks ka aju ultraheliuuringut.

Keskmine haiglas viibimise aeg vastsündinutel oli 33 päeva (20–72 päeva) ja vanematel lastel 14 päeva (3–22 päeva). Kõiki lapsi raviti atsükloviiriga. Keskmine ravi kestus oli vastsündinute rühmas 19,6 päeva (10–21 päeva), vanematel lastel 11,6 päeva (3–29 päeva).

Haiglast lahkudes oli üks vastsündinu neuroloogiliste jääknähtudeta, kerge arenguhäire (lihastoonuse ja kõõlusperiostaalreflekside muutused)



**Joonis 3.** MRT-uuring HSV-2 entsefaliidiga 2nädalasel vastsündinul. A. 4. haiguspäeval MRT-uuring T2-režiimis. Ulatuslikud intensiivse signaaliga alad mõlemas suuraju poolkeras, piir hall- ja valgeaine vahel on kadunud. B. 3 nädalat haiguse algusest, MRT-uuring T1-režiimis. Ulatuslikud intensiivse signaaliga alad ajukoores: hemorraagiline nekroos, algav ajuatroofia ja tsüstiline degeneratsioon ajus. 9kuuselt on laps raske psühhomotoorse arengu peetuse ja epilepsiaga.

esines 5 vastsündinul (50%), raske puue (krambisündroom, pilkkontakti puudumine, hüpotoonia, treemor) 4 vastsündinul (40%). Vastsündinute rühmas surmajuhtumeid ei esinenud. Neuroloogiliste jääknähtudeta haiglast lahkunud vastsündinul oli ravi atsükloviiriga alustatud 1. haiguspäeval ja haigustekitajaks HSV-1, millest tingitud neonataalne HE on teadaolevalt oluliselt parema prognoosiga kui HSV-2 poolt tekitatud HE (7).

Vanemate laste rühmas paranesid neuroloogiliste jääknähtudeta 4 last (33%) ja 2 lapsel (17%) esinesid haiglast lahkudes kerged neuroloogilised jääknähud (lihastoonuse ja kõõlusperioostaalreflekside muutused), 4 lapsel (33%) olid rasked neuroloogilised jääknähud (krambid, ataksia, kognitiivsete funktsioonide häired). Vanemate laste rühmas suri 2 last (17%). Meie uurimuses puuduvad kahjaks andmed laste edasise arengu ja tervisliku

seisundi kohta, mis võimaldaksid hinnata objektiivselt haiguse kaugtagajärgi.

### Kokkuvõte

HE haigestumus Eestis oli vastsündinutel 1 : 15 000 elussünni kohta ja vanematel lastel 1 : 300 000 kuni 15aastase lapse kohta aastas. Haiguse kliiniline pilt erines vanuserühmade vahel: vastsündinute peamisteks haigussümptomiteks olid krambid, teadvushäire ja hingamishäired; vanematel lastel palavik, teadvushäire ja tasakaaluhäire.

Vaatamata paranenud diagnostika ja ravivõimalustele on HE Eesti lastel suure letaalsusega ja invaliidistumist põhjustav haigus. Oma uurimusega tahtsime juhtida arstkonna tähelepanu harva esinevale, diagnostilisi raskusi põhjustavale, kuid samas kiiret diagnoosi ja ravi alustamist nõudvale haigusele – herpesentsefaliidile.

### Kirjandus

1. Lahat E, Barr J, Barkai G, Paret G, Brand N, Barzilai A. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child* 1999;80(1):69–71.
2. Kohl S. Herpes simplex virus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Science, Saunders; 2004. p. 1051–7.
3. Prober CG. Herpes simplex virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997. p.1134–43.
4. Schleiss MR. Vertically transmitted herpesvirus infections. *Herpes* 2003;10(1):4–11.
5. Malkin JE, Beumont MG. Herpes simplex virus infection in pregnancy. *Herpes* 1999;6(2):50–4.
6. Tooke P, Peckham CS. Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996;10(4):432–42.
7. Corey L, Whitley RJ, Stone EF, Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 ja type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet* 1988;1(8575–6):1–4.
8. Toth C, Harder S, Yager J. Neonatal herpes encephalitis: a case series and review of clinical presentation. *Can J Neurol Sci* 2003;30(1):36–40.
9. Kimura H, Aso K, Kuzushima K, Hanada N, Shibata M, Morishima T. Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics* 1992;89:891–4.
10. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 746–9.

### Summary

#### Herpes encephalitis in Estonian children 1993–2003

Herpes simplex encephalitis is an uncommon but severe disease with high mortality and morbidity. The estimates of the incidence range from two to four cases per million population each year. Approximately 30% of them occur in children, either in the neonatal period, acquired from maternal genital tract infection, or as sporadic encephalitis in older children.

The aim of the study was to find out the incidence of HE among Estonian children, and compare the data about the clinical characteristics and diagnostic findings

of HE for neonates and older children. The incidence was 1 per 15,000 live births in neonates and 1 per 300,000 children aged 1–15 years. The clinical course was predominantly characterized by seizures, lethargy and respiratory disturbances in neonates, and fever, altered consciousness and ataxia in older children. Despite improved diagnostic methods and appropriate therapy, HE in children in Estonia is still associated with severe neurological sequelae and high mortality rate.

Imbi.Eelmae@kliinikum.ee