



ИНФЕКЦИИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА, ПРИЧИНЕНИ ОТ VZV ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И СОБСТВЕН ОПИТ



проф. д-р Лилия
Пекова, гм

Секция Инфекциозни
болести, Катедра
ХЕМПИ, МУ, Тракийски
университет, Клини-
ка по инфекциозни бо-
лести, УМБАЛ „Проф.
Стоян Киркович“,
гр. Стара Загора

Невроинфекциите са остро настъпващи възпалителни заболявания на централната нервна система (ЦНС) с различни по тежест клинична презентация и изход, понякога включващ сериозни последици, дори смърт. Причиняват се от широка група етиологични агенти: бактерии, вируси, рикетсии, микоплазми, хламидии, гъбички, паразити. Независимо от различните причини, те си приличат и трудно могат да бъдат разграничени етиологично без съответни микробиологични, вирусологични и серологични изследвания.

Асептичните менингити обикнове-но протичат като самоограничава-що се заболяване и завършват с пълно възстановяване в рамките на 7-10 дни. Понякога имат протрахиран

VZV РЯДКО ВОДИ ДО НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ. Най-честите VZV неврологични усложнения (енцефалит, асептичен менингит, миелит, васкулит и левкоенцефалопатия) при повечето случаи се предшества от дисеминиран обрив. Клинично те се проявяват с главоболие, атаксия, хемиплегия, загуба на чувствителност, зрителни нарушения и афазия в зависимост от конкретната локализация на възпалителния процес. Диагнозата обикновено е клинично-епидемиологична и в практиката рядко се налага доказване на VZV-DNA с PCR. Навременното приложение на Aciclovir в комбинация с кортикостероиди съкращава продължителността на заболяването и значително подобрява прогнозата му. Наличието на специфична ваксинопрофилактика срещу двете клинични прояви на VZV инфекция е най-добрата възможност за предотвратяване на заболяване и на възможните му усложнения.

Изследването на гръбначно-мозъчната течност (ГМТ) показва лимфоцит-доминираща плеоцитоза и завишени нива на протеин с нормална глюкоза^[1]. При енцефалит се набда-

ват главоболие, повишена температура, гърчове и остро нарушение на съзнанието, възможни парализи на черепно-мозъчни (ЧМН) и периферни нерви^[1]. Миелитът е възпаление на

Ключови думи:

VZV енцефалит,
VZV атаксия,
Ramsay-Hunt
синдром

гърбначния мозък, което се демонстрира с нарушена двигателна и сетивна функция в различни участъци на тялото^[1]. Съвременните схващания за енцефалопатията я представят като синдром на цялостна мозъчна дисфункция, предизвикана от различни органични и неорганични причини^[1]. В България ежегодно се регистрират около 400 вирусни и 215 бактериални невроинфекции^[2].

Общо представителите на семейство Herpesvirus – херпес симплекс вирус 1 (HSV1), херпес симплекс вирус 2 (HSV2), варицела-зостер вирус (VZV), Епщайн-Бар вирус (EBV), цитомегаловирус (CMV), човешки херпесен вирус 6 и 8 (HHV6 и HHV8), са отговорни за около 4% от всички случаи на вирусен менингит с водеща роля на HSV2^[3]. След първата среща херпесните вируси остават в латентно дремещо състояние в горзалните ганглии за цял живот и се реактивират от причини, които нарушават имунното благосъстояние на макроорганизма^[4].

VZV е отговорен за около 5% от случаите на верифицираните вирусни енцефалити^[5]. Неврологичните усложнения най-често са церебеларна атаксия и енцефалит^[6,7]. Боледуват предимно деца и позрастващи от двата пола най-често седмица след завяхване на обрива с поява на нова температурна вълна, главоболие, атаксия, гърчове и промени в съзнанието. Вратна ригидност и нистагъм се наблюдават в 25% от случаите^[8]. Ликворът показва лека лимфоцитна плеоцитоза и слабо завишен протеин при 20-30% от пациентите с нормално ниво на глюкоза^[9]. Пълно възстановяване настъпва след 2-3 седмици. Леталитетът е под 5%^[10].

Рискът от VZV енцефалит при въз-

растните нараства с годините и особено при наличие на Herpes Zoster Ophthalmicus и дисеминиран Herpes Zoster^[11]. По-рядко се срещат трансерзален миелит, асептичен менингит и синдром на Гилеи-Баре^[8].

Заразяването с VZV става по въздушно-капков механизъм. След преодоляване на бариерната функция на лигавиците на входната врата, вирусите попадат до регионалните лимфни възли и се размножават в тях. Виремията им позволява да се локализируют в отдалечени от входната врата органи^[12].

VZV достига до ЦНС по хода на нервните. Невроинфекциите може да възникнат едновременно с обривното заболяване (параинфекциозно) или след затихването му (постинфекциозно). VZV енцефалопатия е резултат от възпалителни промени в стената на мозъчните кръвоносни съдове, водещи до апоптоза на съдовия ендотел и дори до некротични промени на участъци от мозъчния паренхим^[12].

Диагнозата е клинично-епидемиологична. Серологични реакции (ELISA) се използват за доказване наличието на специфични ранни антитела^[13]. Изследването на специфичните IgG антитела в ликвора е в полза на ретроспективната диагноза.

Варицелна церебеларна атаксия

Синдром на церебеларна атаксия се среща при 1/4000 случая на варицела^[14]. Патогенезата ѝ не е напълно изяснена. Предполага се директно засягане на малкия мозък или параинфекциозен имунологично-медиран

гемиелинизиращ процес. VZV-специфични антитела и антигени са открити в ГМТ на пациенти с варицела-свързана церебеларна атаксия, което предполага, че VZV се реплицира в ЦНС^[12].

Атаксията най-често възниква едновременно с варицелния обрив, но може да се появи дни до седмици след него^[8]. Придружава се от летаргия, главоболие и повръщане. В 25% се наблюдават вратна ригидност и нистагъм. Клиничната картина предполага диагнозата в случаите на симултанна поява с обрива. ГМТ най-често не показва патологични промени, но в 20-30% от случаите са възможни лимфоцитна плеоцитоза с леко завишен протеин^[15]. Повечето пациенти се възстановяват без видими последици в рамките на 1-3 седм. Въпреки че липсват категорични доказателства, че Aciclovir променя естествения ход на заболяването, приложението му се счита за удачно^[16].

Варицелен енцефалит

Това най-сериозно неврологично усложнение се среща в 1–2/10000 случая, най-често в малката детска възраст^[16]. Хистопатологично се открива процес на демиелинизация^[17]. Симптоми като температура, главоболие, повръщане и хиперсензитивност се появяват остро или постепенно седмица след началото на заболяването^[18]. В 29-52% от случаите се наблюдават гърчове^[9]. Установяват се атаксия, мускулна хипо- или хипертония, хипо- или хиперрефлексия, позитивен Бабински и хемипарези. Ликворните промени са свързани с лека до умерена лимфоцитна

плеоцитоза и протеинорахия. EEG показва бавновълнова активност, съответстваща на дифузен енцефалит. Рядко се използва доказване на VZV-DNA с PCR^[9]. VZV енцефалит при AIDS се свързва с тежък имунен дефицит и води до висок леталитет. Протича с температура, промени в съзнанието, афазия и гърчове. Ликворът излиза под нормално налягане; има повишен албумин, по-рядко моонуклеарна плеоцитоза^[19].

Навременното приложение на Aciclovir, паралелно с HAART, подобрява прогнозата на заболяването^[20]. Находките от образната диагностика на мозъка (СТ и MRI) могат да покажат оток и области на демиелинизация^[9,21]. Изходът обикновено е благоприятен, с пълно или почти пълно възстановяване^[22]. При имунокомпрометирани лица VZV менингитът може да хронифицира. Дългосрочни последици, включително гърчови прояви, се наблюдават в 10-20%. При тази диагноза се прилага интравенозен Aciclovir^[23].

Неврологичните усложнения на херпес зостер могат да се появят едновременно с обрива или седмица до месеци по-късно. Те включват контралатерална хемипареза при зостер офталмикус, остър и хроничен енцефалит, миелит, полирадикулит, моторни невропатии и парализи на различни черепни и периферни нерви, включително парализа на Bell и синдром на Ramsay Hunt. Постхерпетичната невралгия се среща доста често, което я прави част от естествения ход на заболяването^[23].

Контралатерална хемипареза при Herpes Zoster Ophthalmicus. Касае се за рядко, но сериозно усложнение при херпес зостер на r. Ophthalmicus n. Trigemini, което може да се появи средно 7 седмици след началото на

обрива^[24]. Счита се, че патогенезата на това усложнение има връзка с директна вирусна инвазия в мозъчните артерии, съпътстващи хода на интракраниалните клончета на n. Trigemini. Това води до възпалителни промени в басаейна на a. carotis interna или на нейните разклонения^[25].

Клиничната презентация е с главоболие и контралатерална хемипареза (плегия). В ГМТ се откриват моноядрена плеоцитоза и леко завишен протеин^[26]. Артериографията сочи възпалителни промени, стесняване и тромбоза на проксималните клончета на предната или средна мозъчна артерия^[27]. Лечението включва Aciclovir и кортикостероиди, въпреки че ползата от последните не е доказана^[28]. Леталитетът възлиза на 20-25%^[8].

Острият енцефалит при херпес зостер е неразличим от другите енцефалити. Значение за диагнозата има характерният обрив. В ГМТ липсват промени.

Хроничен енцефалит се наблюдава почти изключително при пациенти със СПИН или други имунодефицитни състояния. Началото може да настъпи месеци след изявата на херпес зостер, което затруднява диагнозата^[29]. Патологично се откриват мултифокални лезии в бялото мозъчно вещество с васкулитни промени и огнища на демиелинизация^[30]. Началото е подостро, с главоболие, температура, промени в психичното състояние, гърчове, афазия, хемиплегия и нарушено зрение^[31]. В ГМТ има лека моноядрена плеоцитоза. С PCR се доказва VZV-ДНК в ликвор^[23]. Клиничното протичане е с прогресивно влошаване и смърт^[32].

Синдром на Ramsay-Hunt. Наричан още херпес зостер Oticus, той е ре-

зултат от реактивиране на VZV в Ganglion Geniculate. Клинично се демонстрира с болезнен херпетичен обрив по външния слухов проход и ушната мида, намален слух, световъртеж и ипсилатерална периферна парализа на n. Facialis. Без кортикостероидна и адекватна противовирусна терапия, само 20% от пациентите оздравяват напълно^[18].

Собствени наблюдения

За период от пет години в Клиниката по инфекциозни болести на УМБАЛ „Проф. Стоян Киркович“ са наблюдавани три случая на VZV невроинфекция, всички от мъжки пол – двама пациенти на 2 и на 34 години с енцефалит и един на 75 години със синдром на Ramsay-Hunt. При всички има епидемиологична анамнеза за контакт с болни от варицела. В двата случая на варицелен енцефалит ЦНС се ангажира в хода на остро заболяване. Анамнестичните данни при детето на 2 години на 8^{-ия} ден от изявата на обрива сочат нов фебрилен пик до 39.4°C, придружен с главоболие, многократно повръщане, сънливост и силно нарушена до невъзможна походка.

От прегледа впечатлява обилният, предимно в стадий на крусти, обрив. Неврологичният статус показва оживени СНР, липса на МРД, двустранно позитивен рефлекс на Бабински, нарушени координационни проби и невъзможност за самостоятелно придвижване. Започната е терапия с Aciclovir, 5 дни интравенозно и още 5 – перорално. Температурата се понижава на 3^{-ия} ден и се нормализира на 5^{-ия}, походката става възможна, макар и с леко залитане. Две седми-

ци след дехоспитализацията детето е с изцяло възстановени двигателна активност и координация.

Пациентът на 34 г. на 6^{-ия} ден от изявата на варицелния обрив става неориентиран, с несвързан говор и психомоторна възбуда. Постъпва в клиниката в сопор, с температура 39.7 °C. СНР са силно оживени с разширени рефлексогенни зони, липсват прояви на МРД, не се откриват патологични рефлексии.

От соматичния статус и направената рентгенография на бял дроб се установява интерстициална пневмония. MRI на главов мозък показва единични фокуси на исхемично-индуцирана глиоза, разположени супратенториално.

На 3^{-ия} ден съзнанието започва да се прояснява. Световъртежът при изпращане се задържа до 8^{-ия} ден. Терапията с Асисловир е 14 дни, от които 7 дни парентерално. Изходът е благоприятен и месец по-късно се отчита пълно възстановяване. EEG не показва патологични отклонения.

И при двамата ни пациенти има лека плеоцитоза – съответно 23 и 26.10⁶/L; лека протеинораксия 0.73 g/L се установява само при възрастния пациент, което кореспондира с литературните данни^[33].

Третият пациент е мъж на 75 години, който заболява с болки в лявото ухо, главоболие, световъртеж, шум в ушите, усещане за пропадане в хоризонтално положение, с давност 3-4 дни. Съобщава за намален слух в ляво ухо. При прегледа се вижда херпетичен обрив по лявата ушна мида и външния слухов проход с увеличени регионални лимфни възли. Налице е парализа на VII ЧМН в ляво от периферен тип. Започната е незабавна терапия с Асисловир 5x800

mg перорално, и съответно локално третиране на засегнатия участък, Methylprednisolon 2x40 mg, поливитаминови и симптоматични средства.

Симптоматиката показва добро повлияване, с постепенна редуция и изчезване на болката, завяхване на обрива.

По-бавно се възстановява слухът – на 6^{-ия} месец от началото, докато парализата на лицевия нерв до този период показва незначително повлияване. Степен на пълно възстановяване на паретичното поражение се отчита при 75% от пациентите, при които лечението с Асисловир и кортикостероид е стартирано в рамките на 72 часа от появата на симптомите. При тези, при които то е започнато след седмица възстановяването е едва при 30%^[35].

Заклучение

Въпреки че усложненията на ЦНС от VZV са редки, те протичат драматично. Докато варицелните атаки, менингити и енцефалити имат бенигнено протичане и благоприятен изход, засягането на ЧМН при Ramsay-Hunt синдрома е продължително и невинаги успешно лечимо. Наличието на жива ваксина за превенция на VZV инфекция: за Aricella – Varivax, за Herpes zoster – Zostavax, дава възможност за избягване рисковете от инфектиране с VZV и възникване на съответните усложнения. ■

Книгопис:

1. Kneena R, Michael BD, Mensond E, Mehtaa B, Eastone A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children. Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. J Inf. 2012;64:449-477.

2. <https://www.ncipd.org/>
3. Landry ML, Greenwald J, Vikram HR. Herpes simplex type-2 meningitis: presentation and lack of standardized therapy. Am J Med. 2009 Jul. 122(7):688-91.
4. Dimm JJ. Transfactory spread of virus in herpes simplex encephalitis. British Medical Journal. 1980; 281 (6252): 1392.
5. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. The Lancet Infectious Diseases. 2010;10:835-844.
6. Todorova TT. Varicella infection in a non-universally vaccinated population: Actual epidemiology in Bulgaria (2013-2015). J Infect Public Health. 2018;11(3):326-330.
7. Ivanova L, Halova B, Gardevska V. Comparative study of patients and healthy carriers of antibodies against Varicella-zoster virus. Scr Sci Med. 1996;vol.29:75-79.
8. Johnson R, Milbourn PE. Central nervous system manifestations of chickenpox. Can Med Assoc J 1970;102:831-4.
9. Griffith JF, Salam MV, Adams RD. The nervous system diseases associated with varicella. Acta Neurol Scand 1970;46:279-300.
10. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. Arch Dis Child. 2007 Dec;92(12):1062-6.
11. Braun-Falco M, Hoffmann M. Herpes zoster with progression to acute varicella zoster virus-meningoencephalitis. International Journal of Dermatology. 2009;48(8):834-839.
12. Kennedy PGE, Barras JD, Graham DJ, Clements GB. Studies on the pathogenesis of neurological disease associated with varicella-zoster virus. Neuropathol Appl Neurobiol 1990;16:305-16.
13. Appenzeller S, Kobayashi E, Costallat LZ, Zanardi VD, Ribeiro Neto JM, Damasceno BP, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with aseptic meningoencephalitis and connective tissue disorders. Arq Neuropsiquiatr. 2000;58(1):45-51.
14. Guess HA. Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 1986;78:723-7.
15. Applebaum E, Rachelson MH, Dolgopel VB. Varicella encephalitis. Am J Med 1953;15:223-30.
16. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. J Infect Dis 1995;172:706-12.
17. Bauman ML, Bergman I. Postvaricella encephalitis. Arch Neurol 1984;41:556-8.
18. Boughton CR. Varicella-zoster in Sydney. II. Neurological complications of varicella. Med J Aust 1966;2:444-7.
19. Wanxing CW, Gong-Ruey MH. Disseminated varicella zoster virus encephalitis, The Lancet; Clinical Picture; 2014, Vol. 384:1698.
20. Toledo PV1, Pellegrino LN, Cunha CA. Varicella-zoster virus encephalitis in an AIDS patient. Braz J Infect Dis. 2004; 8(3):255-8.
21. Belec L, Lescs MC, Chrétien F, Ciardi A, Hassine D. Varicella-Zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. Brain. 1994;117:987-999.
22. Preblud AR, D'Angelo LJ, Angelo LJ. Chickenpox in the United States. J Infect Dis 1979;140:257-60.
23. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMaster BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000;342:635-45.
24. Gasperetti C, Song SK. Contralateral hemiparesis following herpes zoster ophthalmicus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:338-41.
25. Melanson M, Chalk C, Georgevich L, et al. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. Neurology 1996;47:569-70.
26. Reshel E, Greenberg SB, Jankovic J. Herpes zoster ophthalmicus followed by contralateral hemiparesis: report of two cases and review of literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985; 48:122-7.
27. Horoupian DS, Neumann PE, Pumarold-Sune T. Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. Ann Neurol 1986;19:7-14.
28. Booss J, Haak BB, Levoy RF. Delayed contralateral hemiplegia following herpes zoster ophthalmicus: should antiviral therapy be used. Eur Neurol 1985;24:225-8.
29. Friedman MS, MacDonald RD. Herpes zoster ophthalmicus with delayed cerebral infarction and meningoencephalitis. Can J Neurol Sci 1987;14:312-4.
30. Morgello S, Block GA, Price RW, Pettito CK. Varicella-zoster virus leukoencephalitis and cerebral vasculopathy. Arch Pathol Lab Med 1988;112:173-7.
31. Gray F, Mohr M, Rozenberg F, et al. Varicella-zoster virus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome: a report of four cases. Neuropathol Appl Neurobiol 1992;18:502-14.
32. Ryder JW, Croen K, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ostrove JM, Straus SE. Progressive encephalitis three months after resolution of cutaneous zoster in a patient with AIDS. Ann Neurol 1986;19:7-14.
33. Hausler M, Schadeb L, Kerneny S, Schweizer K, Schoenmackers AV, Ramaekers T. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. J Neurol Sci. 2002; vol 195 (2):111-116.