

2. S-a constatat vârsta medie de debut pentru epilepsiile tip absență la 5-7 ani, cu o predominanță feminină (60 % din cazuri).

3. Printre epilepsiile absențe au predominat cele cu crize petit mal tipice la 13 copii (87%), în celelalte cazuri au fost întâlnite absențele atipice.

4. La majoritatea copiilor s-a înregistrat un răspuns pozitiv în tratament la primul antiepileptic (VPA) - 80%.

5. Crizele se remit rapid sub medicație antiepileptică specifică, evoluția pe termen lung fiind în general una bună.

Bibliografie

1. Arthur K. Asbury, Guy M. Mckhaun, W. Ian McDonald, *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*”, Vol.II, Philadelphia, London, 1986, 3; 201-350.
2. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia*, 1981.
3. Crespel A., Gélisse P. *Atlas d'électroencéphalographie*. Tome I. Paris: John Libbey Eurotext, 2; 91-180, 2005.
4. Popescu V. *”Neurologie pediatrică”*, Vol.I, 23; 831-938, 2001, Teora.
5. Nordli DR Jr., Pedley T.A. *The Use of Electroencephalography in the Diagnosis of Epilepsy in Childhood*, in Pellock J.M., Bourgeois BFD, Dodson W.E., Nordli D.R. Jr, Sankar R. *Pediatric Epilepsy. Diagnosis and Therapy*. Third Edition. DEMOS, New York, 42; 2008, 130-238,
6. Shinnar S., O'Dell C, Berg A. *Distribution of epilepsy syndromes in a cohort of children prospectively monitored from the time of their first unprovoked seizures. Epilepsia* , 1999, 35; 731-938.
7. Saint-Martin A., Carcangiu R., Arzimanoglou A., Massa R., Thomas P., Motte J., Marescaux C., Metz-Lutz M.N., Hirsch E. *Semiology of typical and atypical Absence seizures: a video-EEG analysis. Epileptic Disorders*, 32; 331-338 2001, vol 3.

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ALE ENCEFALITEI HERPETICE LA NOU-NĂSCUȚI ȘI COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

Svetlana Hadjiu, Cornelia Călcîi, Mariana Robu, Cristina Guțu, Irina Anton, Elena Rusu
Departamentul Pediatrie, Clinica de neuropediatrie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Peculiarities of diagnosis and treatment of herpes encephalitis in newborns and young children

Frequency of the viral herpes infection is in a continuous growth. Herpes encephalitis of newborns and children of early age is characterized through a lagged development. In children the incidence of herpes encephalitis is found in three distinct periods of life: neonatal, the stage among 6 months and 3 years and children over 5 years. The assessment of clinical features at different ages needs to be known in order to initiate a diagnostic algorithm as early as it is possible.

Rezumat

Frecvența infecției herpetice este într-o continuă creștere. Encefalita herpetică la nou-născuți și copii de vârstă fragedă se caracterizează printr-o evoluție gravă. La copii incidența encefalitei herpetice se constată în trei perioade distincte ale vieții: perioada neonatală, între

vârsta 6 luni-3 ani și la copilul mai mare de 5 ani. Evaluarea particularităților clinice la diferite vârste necesită a fi cunoscute pentru a iniția un algoritm de diagnostic cât mai precoce.

Actualitatea

Encefalita provocată de virusul herpes simplex (HVS) are o distribuție globală largă. Comparativ cu anii 1980 incidența cazurilor de infecție herpetică a crescut în SUA cu 13-14 %, Europa cu 4-16 % și în Rusia în ultimii 5 ani infecția herpetică a crescut de 2 ori [1,10]. Frecvența infecției herpetice neonatale este estimată la un caz pentru 7000-10000 de nașteri. Virusul herpetic tip 2 este responsabil de 80% din infecțiile herpetice neonatale, el contaminează fătul fie în cursul expulziei, fie pe cale ascendentă [1,10].

În 15-20% din cazuri este vorba de infecție cu virusul herpetic tip 1 care intervine postnatal. HVS este cauza cea mai comună de encefalită la copii mai mici de șase luni; o treime din ele apar la copii, în principal între 6 luni și 3 ani. Fără tratament, mortalitatea ajunge la 70%; cu tratament mortalitatea scade la 30% [7, 9].

Perioada de incubare a infecției herpetice este de 2-12 zile. Transmiterea materno-fetală a HVS de la mama ce prezintă infecție primară sau recurentă în sarcină este de 1.4-32%. Modalitățile de transmitere a infecției de la mamă la făt sunt bine delimitate în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Modalitățile de transmitere a HVS de la mamă la făt

Intrapartum (90%)	Transplacentar (5%)	Postnatal (5%)
- în caz de primoinfecție - în caz de recidive - în caz de eliminare a virusului peripartum	- la primoinfecție în trimestrele unu și doi, mult mai rar în trimestrul trei al sarcinei	- la contact cu leziunile

În circa 5% din cazuri contaminarea are loc postpartum, prin contact apropiat cu mama sau cadrele medicale cu leziuni herpetice active sau excretoare asimptomatice de HVS. Consecințe mai grave va avea infectarea în prima jumătate a sarcinii, cu implicarea sistemului nervos central al fătului, ceea ce se va manifesta prin retard mental, tetraplegie spastică și dereglări oftalmice [7, 9].

Infectarea sistemului nervos central are loc pe două căi : hematogena și retrogradă prin diseminare urmând traseul nervilor periferici.

Ajungând în parenchimul cerebral virusul herpetic staționează cu predilecție în următoarele structuri: lobii temporali, în special în cingulus, hipocamp, regiunile insulare, pacientul , prezentând inițial o simptomatologie neurologică de focar [9, 10].

Datorită imunodeficienței fiziologice a nou-născutului, infecția cu virusul herpetic va decurge malign achiziționând forme severe ale bolii ce au ca final decesul sau invalidizarea fătului.

Obiectivele studiului. Evaluarea particularităților clinice și de diagnostic ale encefalitei herpetice la nou-născuți și copii de vârstă fragedă, având ca scop necesitatea inițierii unui tratament timpuriu.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți constituit din 40 copii, dintre care: nou-născuți 20 de copii (12 băieți și 8 fete), cu vârsta de 1 an - 15 copii (5 băieți și 10 fete), cu vârsta sub 5 ani - 5 copii (2 băieți și 3 fete), aflați la tratament în secțiile neurologie ale IMSP ICȘOSM și C, Chișinău în perioada anilor 2011-2012.

Toți pacienții au fost investigați prin efectuarea examenului neurologic complex și examene suplimentare: examenul serologic, electroencefalograma (EEG), tomografia computerizată cerebrală (CT), rezonanța magnetică cerebrală (MRI).

Studiul s-a axat deasemenea și pe anamneza detaliată, colectată minuțios de la mame, la fel și pe semnele clinice generale sau de focar, prezente la bolnavi în timpul adresării la medic.

Rezultate obținute. În cadrul cercetărilor efectuate ne-am propus să determinăm cum debutează infecția herpetică la copii, precum și particularitățile evoluției tabloului clinic în dependență de vârsta copilului. Grație acestui fapt, în studiu au fost cercetați trei loturi de pacienți cu diferite vârste: nou-născuți 20 de copii, cu vârsta de un an 15 copii și cu vârsta sub 5 ani 5 copii (vezi tab.2).

În toate loturile de pacienți a fost colectat minuțios anamnestical perinatal. S-a stabilit că, 13 din mame au suportat pe parcursul sarcinii infecție herpetică, confirmată cu herpes simplex tip 1, cu evoluție recidivantă; 3 dintre mame au suportat infecție, confirmată cu herpes simplex tip 2 și 4 din ele nu au prezentat recidive sau acuze de prezență a infecției herpetice pe parcursul sarcinii.

Tabelul 2

Tabloul clinic în dependență de vârsta copilului

Nou- născuți	Un an	Cinci ani
<ul style="list-style-type: none"> - somnolență : 12 cazuri (60%); - hipotonie : 16 cazuri (80%); - convulsii motorii parțiale clonice, ce afectează hemifața și membrul superior homolateral, de scurtă durată, frecvente : 5 cazuri (25%); - crize convulsive generalizate : 1 caz (5%) ; - sindrom de inhibiție (letargie, stupor, comă) : 0 cazuri; - febră moderată : 10 cazuri (50%); - tulburări vizuale (nu fixează, nu urmărește) : 7 cazuri (35%); - hiperbilirubinemie : 17 (85%)cazuri. 	<ul style="list-style-type: none"> - debut cu febră : 13 cazuri (86,6%); - tulburări digestive (greață, vomă) : 10 cazuri (66,6%); - crize convulsive focalizate, care afectează fața și membrul superior și deficitul motor localizat evidențiat la 1-3 zile de la debutul crizelor : 7 cazuri (46,6%); - crize convulsive generalizate 3 cazuri : (20%); - stare confuzională : 3 cazuri (20%); - pierderea achizițiilor motorii : 11 cazuri (73,3%) . - Tulburări comportamentale 8 cazuri(53%) 	<ul style="list-style-type: none"> - crize epileptice localizate : 5 cazuri (100%); - stare confuzională : 3 cazuri (60%); - dezorientare temporo-spațială : 2 cazuri (40%); - tulburări de vorbire : 3 cazuri (60%); - pierderea achizițiilor motorii : 3 cazuri (60%) . - Cefalee 4 cazuri (80%) - Tulburări comportamentale 2 cazuri (40%)

Din studiu au fost excluși pacienții cu suferință hipoxic-ischemică. Din cei 20 de nou-născuți în 7 (35%) cazuri a fost apreciat un scor Apgar la naștere de 6 puncte, în 8 (40%) cazuri - 7 puncte, 4 (20%) cazuri - 8 puncte și un caz (5%) - 9 puncte. Deasemenea a fost apreciată greutatea ponderală la naștere, care constituia în mediu 2650,2±150,3 grame. A fost estimat un retard în dezvoltarea intrauterină la 75,0±1,5% din cazuri. Acești indicatori ne sugerează despre impactul nociv al infecției herpetice asupra procesului de dezvoltare intrauterină al fătului. Majoritatea pacienților din acest lot prezentau somnolență, hipotonie, manifestări convulsive, febră, tulburări de conștiință, tulburări vizuale etc. Starea copiilor se aprecia ca fiind gravă sau foarte gravă. Date despre evoluția encefalitei herpetice la copiii din diferite grupuri de vârstă sunt expuse în tabelul 2.

La copiii cu vârsta sub un an boala debuta cu febră în 86,6% din cazuri, tulburări digestive sub formă de grețuri, vomisme 66,6%, crize convulsive focalizate, în 46,6%, crize convulsive generalizate în 20%, pierderea achizițiilor motorii - 73,3%, etc.

La copii mai mari boala debuta cu crize epileptice localizate - 100%), stare confuzională - 60%, dezorientare temporo-spațială - 40%, tulburări de vorbire - 60%, pierderea achizițiilor motorii - 60% etc.

Astfel, în toate cele 3 loturi de pacienți evoluția bolii era gravă și presupunea diagnosticul de encefalită. Se știa că encefalita se caracterizează prin debut brutal și prezența sindromului encefalitic, caracterizat prin : febră, convulsii focalizate sau generalizate, tulburarea stării de conștiență, tulburări în lichidul cefalorahidian (proteinoză). Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat examene suplimentare (serologice, virusologice, imagistice) (vezi tab. 3).

Tabelul 3

Rezultatele investigațiilor serologice (lotul I și II de pacienți)

Lotul 1 20 nou-născuți	Teste serologice la mamele din lotul 1 de pacienți	Lotul 2 15 copii cu vârsta de un an	Teste serologice la mamele din lotul 2 de pacienți
-IgG >0,9<1,1 UI/ml în 3 cazuri (15%);	-IgG >0,9 <1,1 UI/ml în 4 cazuri;	- IgG >0,9<1,1 UI/ml în 5 cazuri (33,3%);	-IgG >0,9<1,1 UI/ml în 2 cazuri;
-IgG >1,1 UI/ml în 17 cazuri (85%);	-IgG >1,1<2,5 UI/ml în 16 cazuri;	-IgG >1,1 UI/ml în 10 cazuri (66,6%);	-IgG >1,1 UI/ml în 13 cazuri;
-IgM >0,9<1,1 UI/ml în 5 cazuri (20%);	-IgM >0,9<1,1 UI/ml 17 cazuri;	-IgM >0,9<1,1 UI/ml în 3 cazuri(20%);	-IgM >0,9<1,1 UI/ml în 15 cazuri;
-IgM >1,1 UI/ml în 15 cazuri (75%).	-IgM >1,1<2,0 UI/ml în 3 cazuri.	-IgM >1,1 în 12 cazuri (80%).	-IgM >1,1 nici un caz.

Copiii cu vârsta cinci ani (lotul 3 de pacienți) deasemenea au fost supuși unor examene serologice. Rezultate obținute : IgG >1,1 UI/ml la 5 cazuri (100%) și IgM >1,1 UI/ml la 5 cazuri (100%).

Diagnosticul a fost confirmat prin prezența IgM la toți pacienții, date sugestive pentru perioada acută a infecției. Sugerăm că, persoanele infectate cu HVS tip 1 sau HVS tip 2 pot să nu prezinte niveluri detectabile de anticorpi IgG în stadiile precoce ale infecției. La pacienții din studiu anticorpii IgG au început să crească la 1-2 săptămână după infecția primară, atingând un maxim după 6-8 săptămâni, după care scad progresiv. Nivelul de anticorpi poate fi foarte scăzut sau nedetectabil în perioadele dintre recidive. Este recomandabil ca rezultatele serologice obținute să fie corelate întotdeauna cu diagnosticul clinic și alte teste de laborator. La pacienții imunodeprimați interpretarea rezultatelor se va face cu prudență.

Au fost efectuate examene instrumentale de diagnostic. Electroencefalograma (EEG) este o metoda sugestivă, care se efectuează în toate cazurile de encefalită. La toți cei 40 de pacienți incluși în studiu pe traseul EEG sau evidențiat complexe lente periodice, survenite frecvent în focare multiple independente, fără evidențierea ritmului fiziologic.

În 12 (60%) cazuri din lotul 1 de pacienți, la a 3 zi postpartum, la examenul prin ultrasonografie transfontanelară (USG) s-a depistat o ventriculomegalie cerebrală, chisturi cerebrale s-au apreciat la 10 (50%) cazuri din nou-născuți, anencefalie a fost estimată în 2 (10%) cazuri.

CT-ul cerebral a pus în evidență prezența de leziuni hipodense, heterogene sugestive pentru hemoragii în 14 (70%) cazuri din nou-născuți. În 8 (53,3%) cazuri, în lotul 2 pacienți și 1 (20%) caz în lotul 3 de pacienți pe tabloul imagistic au fost apreciate leziuni hipodense și

heterogene, sugestive pentru hemoragii. Sediul leziunilor a fost variat: în lobul temporal - 50%, localizare parietală - 35%, în talamus - 15%. Deasemenea un semn sugestiv pentru afectarea herpetică a encefalului pot fi prezența calcinatelor intracerebrale – au fost confirmate în 75% cazuri din întreg lotul de studiu. Aceste tablouri imagistice sunt descrise și în sursele din literatura de specialitate [3, 5, 10].

Rezonanța magnetică nucleară cerebrală (MRI-cerebrală) este o metodă ideală de diagnostic în caz de suspiciune pentru prezența encefalitei herpetice. În mod normal MRI este prima investigație utilă (primul pas, o metodă sigură de diagnostic) în caz de suspectare a encefalitei herpetice. În cadrul studiului prezent MRI-cerebrală a fost efectuată la 13 (32,5%) pacienți. În toate cazurile s-a confirmat prezența de hemoragii intracerebrale, ventriculomegalie, calcinate periventriculare, edem cerebral (date sugestive pentru prezența encefalitei herpetice). MRI este o metodă de diagnostic costisitoare și nu poate fi utilizată în toate cazurile.

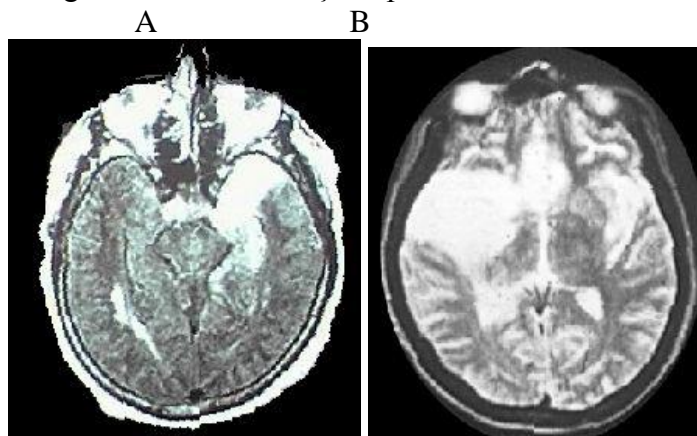


Fig.1. MRI-cerebrală în encefalita virală provocată de HVS tip 1 cu localizare temporală (A), bitemporală (B).

Copiii care au suportat encefalită herpetică au fost urmăriți pe parcursul unui an de zile, pentru a monitoriza dezvoltarea abilităților neuropsihice a acestora. Pentru aprecierea prognosticului la distanță a fost efectuată MRI-cerebrală în dinamică la cinci nou-născuți și patru copii cu vârsta de un an. S-a stabilit, că toți cei 5 nou-născuți (evaluați timp de un an din momentul îmbolnavirii), care au suportat encefalită herpetică, la vârsta de un an se diagnosticau cu retard în dezvoltarea psihomotorie, 3 din ei manifestau convulsii polimorfe, 2 – cecitate vizuală.

Pacienții cu vârsta de un an, care au suportat encefalită herpetică, au pierdut din achizițiile motorii și din abilitățile de limbaj, 3 dintre aceștia prezentau crize convulsive generalizate.

Caz clinic. Copilul V.M., cu vârsta 2,2 ani. În prezent mama prezintă acuze de prezența crizelor convulsive la copil și reținere în dezvoltarea neuropsihică și motorie. Reținerea limbajului.

Antecedente. Copilul s-a îmbolnăvit la vârsta de 3 luni, în ziua vaccinării, când a fost internat la SCM nr. 1 S. Lazo. La internare a prezentat următoarele acuze: febră (40° C), convulsii tonice și mișcări mioclonice în membrele de pe partea dreaptă a corpului în continuare cu generalizare, repetitive, până la status epileptic. S-a suspectat diagnosticul de encefalită herpetică (EH). S-a aflat în stare extrem de gravă în secția reanimare timp de 8 zile (confirmat cu comă gr. II-III, status epileptic).

Dignosticul a fost confirmat prin examenul TC (prezența semnelor indirecte de EH în regiunea fronto-parietală pe stânga) cerebrală și puncție lombară (în LCR celulozahie nr. 50 celule pe contul limfocitelor (90%), proteinorahie 0,165 mmol/l, glucorahie – nivel normal).

Anamneza vieții: Copilul s-a născut de la I sarcină, care a decurs cu gestoza pe tot parcursul, nașterea la 39 săptămâni “per vias naturalis”, rapidă. Scorul Apgar 8/8 puncte. Masa la natere 2300 gr., perimetrul cranian - 33 cm, perimetrul toracic - 34 cm. Copilul a fost foarte neliniștit de

la naștere, nu dormea nici ziua nici noaptea. Această stare a urmat timp de 3 luni, din care motiv părinții s-au adresat la medicul de familie. A fost tratat pentru crampe intestinale.

Anamneza eredo-colaterală: Fără particularități patologice.

Anamneza bolii: Copilul s-a aflat în secția reanimare timp de 8 zile. A fost investigat la prezența infecțiilor intrauterine (IIU). A fost diagnosticat pozitiv cu citomegalovirus (CMV) și herpes simplex tip I (HS I) (Ig M pozitiv HS I – 2,89 UI/ml și CMV – 1,76 UI/ml, ADN din ser pozitiv la CMV cu 18 mii de copii; pozitiv din urină și salivă). A urmat tratament cu Fenobarbital intravenos 20 mg/kg în 24 ore, apoi 10 mg/kg în 24 ore; Aciclovir 30 mg/kg/24 ore timp de 10 zile, terapie antiedem cerebral, antibioticoterapie. A revenit din starea de comă. Apoi a fost transferat, cu ameliorare în starea generală, la IMSP SCM I în secția psihoneurologie. Diagnosticul stabilit: Encefalită herpetică (tip I) și CMV, forma gravă. Infecție intrauterină cu CMV. Sindrom epileptic, crize parțiale complexe cu generalizare secundară. Edem cerebral gradul II. Coma gradul I-II (ameliorare). Sindrom de decorticare.

Copilul în continuare făcea crize convulsive, pe acest fondal s-a asociat bronhopneumonia, prezența hepatosplenomegalie.

În secția psihoneurologie. Copilul a primit tratament în secția de reanimare: terapie anticonvulsivă (Fenobarbital 20-30 mg/kg+Diazepam 1-2 mg/kg); terapie antivirală (Ganciclovir 7-8 mg/kg) 2 cure (21 și respectiv 14 zile); terapie antiedem: Manitol, Furosemid, Dexametazon; terapie antibacteriană: Ceftriaxon, Cefuroxim, Prepenem etc.; terapie de detoxicare: Albumin, Plasmă. Tratamentul a fost administrat în baza unor consilii repetate cu neurologii, infecționiștii, pediatrii, hepatolog. Copilul s-a aflat la tratament în secția psihoneurologie timp de 2 luni. Starea copilului a rămas gravă pe toată perioada. Febra s-a menținut timp de 1 lună, apoi - subfebrilitate timp de 1 lună. După vârsta de 4 luni copilul a început să facă spasme mixte, în flexie și în extenzie (matinale, cu frecvența până la 80-150 / în serie), confirmate electroencefalografic (EEG) prin prezența traseului marcat de hipsaritmie tipică. Continuau să apară și crize parțiale cu mișcări mioclonice pe partea dreaptă a corpului. În statusul neurologic, din săptămâna a 2-a de boală, s-a instalat o hemipareză pe dreapta.

Terapia cu droguri antiepileptice (DAE): Primul preparat – Fenobarbitalul (dozele sunt notate anterior), apoi a fost administrat Depakin 30-40 mg/kg/24 ore. Eficiența scăzută, crizele se repetau frecvent. S-a asociat clonazepamul. Fără efect. Peste 3 luni, a fost sistat Depakinul și s-a administrat Finlepsin 20 mg/kg/24 ore, eficiență incompletă (au cedat doar crizele focalizate). A urmat Sabrilul până la 150 mg/kg/24 ore. Efectul, la fel, ineficient. În continuare, Synacthenul Depot, care a condiționat ameliorarea și stoparea crizelor. Dar, pe fondal de acest preparat, copilul a prezenta hepatomegalie, regurgitații, vomisme, inapetență, scădere în greutatea ponderală. Preparatul a fost anulat traptat, timp de 4 luni. După care crizele au revenit, dar s-a modificat eterogenitatea lor. Au devenit mai lungi, urmate de plâns puternic. A fost administrat Finlepsin (doze până la 23 mg/kg/24 ore.). După care crizele se repetau dimineața, mai scurte, frecvența scăzută.

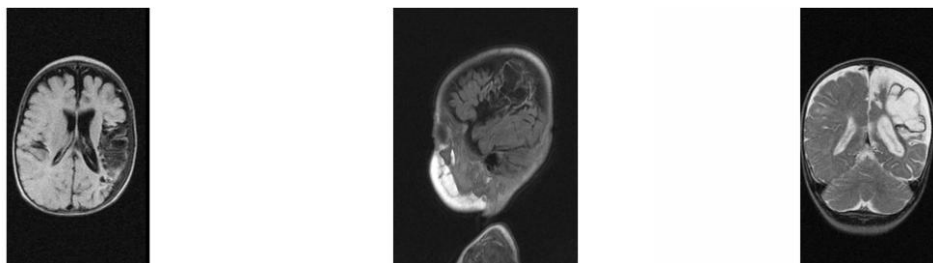
Statusul neurologic prezent. Crizele convulsive: flexii și extensii matinale, urmate de plâns puternic, încordări în membrele din hemicorpul drept. Crizele sunt mult mai rare. Prezintă hemipareză pe dreapta, grad moderat. Dezvoltarea neuropsihică întârziată. Întârzierea limbajului. Oftalmoscopie: atrofie parțială a nervului optic. EEG concluzie: în stare de somn gr. IV – se înregistrează descărcări cu durata de 6-12 sec., difuze, hipsaritmice (din unde hipervoltate polimorfe teta și delta, cu multiple epifenomene greu de localizat) (vezi fig.2).



Fig. 2. Traseu din unde hipervoltate polimorfe teta și delta, cu multiple epifenomene greu de localizat

MRI cerebral din 20.07.10. Concluzie: tablou imagistic cu semne de encefalomalacie în regiunea fronto-parieto-temporală stângă cu semne de edem perifocal în regiunea temporală stângă.

MRI cerebral din 18.11.10. Concluzie: În dinamică în comparație cu 20.07.2010 se constată dispariția aproape totală a edemului perifocal în regiunea temporală stângă. Formațiuni chistice localizate fronto-parieto-temporal și talamocaudal pe stânga.



Desen 1. Formațiuni chistice localizate fronto-parieto-temporal și talamocaudal pe stânga.

Diagnostic stabilit. Consecințele encefalitei provocate de HS tip I și CMV. Epilepsie simptomatică, crize parțiale complexe cu generalizare secundară, spasme în flexie. Hemipareză pe dreapta. Retard psihomotor și verbal sever. Chist dobândit fronto-parieto-temporal și talamocaudat pe stânga.

A fost consultat de neurochirurg. Concluzie: tratament neurochirurgical nu necesită. În prezent copilul primește tratament cu Finlepsin. De continuat în dozele recomandate.

Concluzie: Starea copilului a fost marcată de influența infecției herpetice (HS I), asociată cu IIU cu CMV. Drept consecință, au apărut formațiunile chistice intracerebrale. Expresia clinică a acestora fiind epilepsia și handicapul psihomotor și verbal.

Discuții

Encefalita este o afecțiune inflamatorie a encefalului. Este o patologie neomogenă din punct de vedere etiopatogenic, epidemiologic și al manifestărilor clinice, având în comun sindromul encefalitic ± meningo-reticular [1, 8].

Encefalitele reprezintă interesarea nervoasă difuză sau în focare multiple, determinată de afecțiuni acute, subacute și cronice, precum și de vaccinări. Encefalita herpetică este o encefalită primară ocazională, produsă cu virusul Herpes simplex, clasa Herpesviridae [3, 8].

Cauzele encefalitelor sunt, mai ales, infecțioase și cu precădere virală. Virusurile rabiei și herpesului pot provoca o polioencefalită, în timp ce, o leucoencefalită poate constitui o complicație a rujeolei, oreionului, gripei, mononucleozei infecțioase. Unele encefalite cu arbovirusuri sunt transmise fie prin țânțari (encefalita japoneză), fie prin căpușe (encefalita de taiga) [7,10].

Izvorul de infecție. Este bolnavul cu herpes, prin leziunile sale (virusul poate fi izolat din lichidul veziculelor, din salivă, din secrețiile genitale la femei sau din spermă); în formele

generalizate care apar de obicei la imunodeprimați, acesta se izolează și din sânge; infecția în stare de latență [9,10].

Transmiterea are loc:

- ✓ **prin contact direct:** oral, genital, rar prin picături;
- ✓ **prin obiecte contaminate** cu secreții (în spitale pot apărea sub formă de infecții nosocomiale prin folosirea necorespunzătoare a unor instrumente);
- ✓ **prin transplant renal.**

Receptivitate generală:

- ✓ boala recidivează, datorită persistenței virusului în stare de latență în organismul uman; de obicei recidivele au aceeași localizare ca și primoinfecția;
- ✓ infecția prealabilă cu tipul 1 reduce riscul infecției cu tipul 2 [1, 8].

Profilaxie și combatere.

1. Măsuri față de izvorul de infecție:

- ✓ **izolarea** nou-născuților și a persoanelor cu imunodepresie de persoanele bolnave cu herpes;
- ✓ la gravidele cu herpes genital se recomandă operația cezariană [2, 4].

2. Măsuri față de căile de transmitere:

- ✓ se recomandă sterilizarea corectă a instrumentelor folosite în spitale.

3. Măsuri față de receptivi:

- ✓ **contactii cu imunodepresie și copiii născuți pe cale naturală din mame cu herpes genital vor fi protejați pasiv prin administrare de imunoglobuline specifice antiherpetice, sau administrare profilactică de Acyclovir [2, 5].**

Clinica este cea a sindromului encefalitic.

Simptome și semne. O encefalită se manifestă printr-o febră asociată cu semne neurologice variate (somniaț, confuzie, delir, tulburări de comportament, cefalee, convulsii). Anumite semne sunt caracteristice, ca un sindrom infecțios clar și semne de localizare temporală în caz de encefalită herpetică. Redoarea cefei se observă în caz de meningită, paralizii și tulburări senzitive în caz de mielită. Apariția acestor simptome necesită o spitalizare de urgență.

Herpesul este o boală infecțioasă, determinată de virusul herpetic, caracterizată prin persistența și latența infecției, cu multiple reactivări, iar clinic prin manifestări variate, de la forme localizate în diferite țesuturi și organe, până la herpesul generalizat [1, 8, 9].

Semne de afectare encefalică.

- **Semne corticale:** obnubilare, confuzie, dezorientare temporo-spațială, delir, halucinații, vorbire incoerentă, țipăt encefalitic, convulsii, coma de diverse grade, paralizii de tip cortical și subcortical (hemipareze și hemiplegii spastice, monopareze, paralizii), alte tulburări cortico-subcorticale: nistagmus, trismus.
- **Manifestări extrapiramidale:** hipertonie, facies instabil, mișcări involuntare, hiperkinezie, mioclonii, mișcări coreoatetozice.
- **Semne cerebeloase:** tulburări de echilibru, mers ebrios, nesigur, ataxie, tremurături intenționate, dismetrie, hipermetrie.
- **Semne de trunchi cerebral:** pareze și paralizii ale nervilor cranieni, tulburări de deglutiție și fonație, tulburări respiratorii și cardio-vasculare, fenomene vasomotorii, transpirații profuze, lăcrimare, sialoree, rigiditate prin decerebrare.
- **Semne meningiene** – cu modificări moderate ale LCR (10-200-500 elem/mm³) [1, 2, 6].

Este provocat de virusurile herpes simplex, tip 1 și 2, familia Herpesviridae. Afectiunea apare frecvent, peste 90 % din populația adultă având anticorpi pentru infecția cu virusul herpetic tip 1 și între 25-50 % pentru virusul herpetic tip 2.

Diagnostic clinic. Infecția primară se produce frecvent la vârsta copilăriei și este, în marea majoritate a cazurilor, o infecție inaparentă. Dacă survine însă la nou-născut evoluția este severă, sub forma de boală herpetică generalizată (visceralizată) cu sfârșit letal.

Herpesul recidivant reprezintă reactivări ale unei infecții latente care evoluează în prezența unui titru de anticorpi specifici. Reactivările apar, de obicei, la același nivel și sunt favorizate de

variate condiții: boli febrile (pneumonii, meningite bacteriene), tulburări digestive, stres, insolație, ciclul menstrual (herpes catamenial).

Tipul 1 de virus herpes simplex determină apariția unor leziuni specifice situate în jumătatea superioară a corpului în timp ce tipul 2 afectează jumătatea inferioară.

Herpesul febril recidivant este mono- sau pluriorifical și se exprimă sub forma unui buchet de vezicule transparente situate pe fond eritematos, la joncțiunea cutaneo-mucoasă [2, 3, 4].

Infecția herpetică evoluează în 3 stadii:

- **stadiul preeruptiv** în care bolnavul acuză prurit, arsură sau senzație de tensiune la locul pe care va apare herpesul; durează câteva ore.
- **stadiul eruptiv**, inițial apare o pată eritematoasă, congestivă, pe care se reliefează curând elemente papuloase ce se transformă rapid în vezicule cu conținut lichidian limpede, vezicule dispuse în buchet. Se poate însoți de adenopatie regională.
- **stadiul de cruste** apare după ulcerarea veziculelor. În ziua 6-8, crustele sunt superficiale, iar după îndepărtarea lor, la 7-10 zile de la debutul erupției, rămâne o maculă pigmentată.

Localizările cele mai frecvente ale herpesului recidivant sunt: herpes labial, peribucal și nazolabial, panarițiu herpetic, eczema herpetică (evoluează grav, cu erupție generalizată, mai ales la copiii cu afecțiuni dermatologice).

Aspectul clinic al herpesului cutanat poate fi diferit de cel clasic cu erupție veziculoasă în buchet, fie prin oprirea în stadiu de maculă eritematoasă, fie prin generalizarea erupției (herpes generalizat care apare la persoane cu deficite imunitare). Se mai descrie și herpes cutanat cu erupție multiplă, asemănătoare zonei zoster, dar deosebită de aceasta prin depășirea dermatoamelor [1, 4, 5].

Gingivo-stomatită herpetică: erupția apare la nivelul cavității bucale, pe mucoasa gingivală. Veziculele se ulcerează rapid, determină durere intensă, însoțită de hipersalivație, halenă fetidă, tulburări de masticatie. Se însoțește de adenopatie cervicală. Frecvent leziunile se suprainfectează. Se întâlnește frecvent la copii.

Herpesul neonatal: este o infecție generalizată, cel mai frecvent cu tipul 2 de virus, contractată de nou-născut în cursul travaliului, de la mama care prezintă un herpes genital (existența herpesului genital la gravidă este indicație de naștere prin operație cezariană).

În urma infectării din timpul nașterii, nou-născutul prezintă viremie, iar după o incubatie de 4-8 zile poate apare o erupție eritemato-veziculoasă, hepatomegalie, sindrom meningo-encefalitic, afectare pulmonară. Boala evoluează sever, cu semne de insuficiență renală, sindrom hemoragipar, insuficiență cardio-respiratorie și deces în câteva zile [5, 9].

Hepatita herpetică: poate apare în cursul herpesului neonatal sau ca manifestare a infecției la adultul cu imunodepresie. Evoluția este gravă, spre insuficiența hepatică și deces.

Meningita herpetică: este determinată, mai ales, de tipul 2 de virus și se manifestă ca meningită severă.

Encefalita herpetică: apare la adolescenții și adulții imunodeprimați; este determinată de tipul 1, apare rar și are evoluție letală. Manifestările clinice sunt cele din encefalitele virale: debut brusc cu febră, cefalee, somnolență, obnubilare și instalarea rapidă a comei. Este o encefalită acută necrotică și hemoragică [3, 7].

Diagnostic de laborator. Nu este un diagnostic de rutină. Testele de laborator nespecifice nu evidențiază un sindrom inflamator biologic deoarece: VSH-ul este normal, fibrinogenemia și proteina C reactivă sunt normale, leucograma este nemodificată.

Produse patologice: lichide din vezicule sau ulceratii, cruste, sânge, fragmente de creier (recoltate din mai multe segmente cu semne de afectare macro și microscopică în cazuri letale) fragmente de organe la necropsie, LCR. Biopsia cerebrală este extrem de utilă în cazurile cu aparență de localizare clinică sau imagistică (encefalita herpetică), posibilă doar în centre specializate de neurochirurgie [2, 3, 6].

Examenul direct al lichidului cefalorahidian : va fi normo- sau ușor hipertensiv; constante nemodificate. Uneori apar câteva zeci de elemente celulare ceea ce sugerează o reacție meningeană de vecinătate. Alteori apare o reacție moderată de tip inflamator ca în meningitele

virale, cu: albuminorahie discret crescută, între 50-70 mg%; reacție Pandy slab pozitivă; celularitate la nivelul zecilor sau sutelor (200-500), de tip mononucleare polimorfe tinere, uneori și polinucleare. Glicorahia poate fi normală, dar de cele mai multe ori este crescută peste valoarea de jumătate a glicemiei (uneori depășește valoarea glicemiei) [6, 10].

A. Examen direct. În lichidele veziculare și celulare recoltate din leziuni poate fi detectată prezența virionilor sau a antigenelor virale prin:

- ✓ examen la microscopul electronic (colorație negativă);
- ✓ imunofluorescență cu anticorpi monoclonali;
- ✓ evidențierea „celulelor gigante” sincițiale, cu incluziuni intranucleare (Cowdry tip A) pe frotiuri colorate cu hematoxilină-eozină.

B. Cultivare. Inocularea în culturi primare de origine umană, simiană sau fibroblaste de embrion de găină determină efectul citopatic care poate fi de tip sincițial sau cu celule gigante. **Diferențierea** între tipurile HSV I și HSV II este posibilă prin:

- ✓ cultivarea pe fibroblaste de embrion de găină (HSV II cultivă mai bine ca HSV I);
- ✓ identificarea serologică prin seroneutralizare, imunofluorescență (cu seruri mono- sau policlonale) și ELISA;
- ✓ teste de clivare a ADN-HVS cu endonucleaze de restricție și electroforeză în gel de poli(acril)amidă;
- ✓ PCR.

Izolarea virusului prin cultivarea din LCR, sânge, pe linii de cultură celulare și apoi identificarea serologică. Din fragmentele de creier recoltate se vor face culturi, și se efectuează teste rapide de identificare prin imunofluorescență sau alte teste de tip antigen-anticorp sau identificare de ADN prin PCR [3,9].

C. Diagnosticul serologic. Testele imunoenzimatic ELISA care evidențiază anticorpii specifici de tip IgM și IgG anti- HSV-1/2 și anti-HSV 6, în ser, sunt utile doar în cazul diagnosticării infecției primare.

Anticorpii de tip IgG persistă perioade îndelungate, fără a putea preveni reactivările.

De altfel, în cazul reactivărilor, titrurile de anticorpi specifici prezintă modificări necaracteristice (titruri nedecelabile), motiv pentru care nu au practic utilitate diagnostică.

Diagnosticul serologic este util pentru screeningul infecțiilor cronice. Diagnosticul serologic este deosebit de util în epidemii, când se cunoaște agentul patogen, deoarece permite identificarea tuturor persoanelor infectate, indiferent de forma clinică a infecției.

În cazul encefalitei herpetice singura speranță în eficiența unui tratament constă în diagnosticul precoce [1,6].

D. Evidențierea anticorpilor specifici în lichidul cefalorahidian **prin ELISA este un indicator mai bun al prezenței unui herpes infecțios, decât stabilirea titrului de anticorpi serici [6].**

Diagnostic imagistic: tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară, la internare și chiar repetată pe parcursul evoluției, are valoare deosebită pentru diferențierea și infirmarea altor cauze de comă febrilă.

Tratament.

- ✓ **În herpesul localizat**, profilaxia suprainfecției bacteriene a leziunii și favorizarea formării crustei se face prin aplicații locale de Rodilemid.
- ✓ **În herpesul recidivant**, rezultate promițătoare s-au obținut prin administrare de Rodilemid i.m. 10 zile/lună, 3 luni consecutiv (cu rol imunomodulant, antiviral, antiinflamator), asociat sau nu cu Acyclovir p.o. Rezultate controversate s-au obținut prin vaccinare antiherpetică.
- ✓ **În herpesul neonatal, encefalita sau hepatita herpetică, herpes ocular**, se indică tratament antiviral cu Acyclovir (Zovirax) în microperfuzii sau p.o. (5x200 mg/zi la adult, timp de 5 zile). Acyclovirul inhibă replicarea virală, dar nu este eficient în eliminarea infecției latente din ganglionii nervoși [5]

Concluzii

- ✓ Encefalita herpetică este singura formă de encefalită care se va discuta în detaliu deoarece este trăită.
- ✓ Trebuie să ne gândim la acest diagnostic în fața oricărui copil cu febră și convulsii focale, sau cu semne neurologice focalizate, asociate cu o deteriorare continuă a stării de conștiință.
- ✓ Adesea pacienții se prezintă cu semne subtile, sau nespecifice. Leziunile herpetice nazolabiale sunt adesea absente.
- ✓ Deficitul neurologic poate fi moderat sau grav (hemipareză).
- ✓ Pot surveni convulsii focale sau generalizate.
- ✓ Tomografia computerizată cerebrală și examenul LCR dau frecvent rezultate nespecifice (în afară de cazul în care se poate face Polimerase Chain Reaction).
- ✓ MRI cerebral la debutul bolii poate fi bună.
- ✓ EEG poate arăta modificări focale și complexe periodice.
- ✓ Anticorpilor anti-herpes simplex sunt sintetizați prea târziu pentru a constitui o indicație de tratament.
- ✓ Biopsia cerebrală permite silirea diagnosticului, dar este o procedură prea invazivă.
- ✓ De aceea, probabil, cel mai bine este de a începe tratamentul cu Aciclovir de îndată ce se va suspecta acest diagnostic. Se va administra 5-10 mg/kg/8h prin perfuzie IV în curs de 1 ora (250-500 mg/m² patrat de suprafață corporală). Se va verifica ureea și electroliții precum și debitul urinar, ajustând doza în funcție de acești parametri.

Bibliografie

1. Baringher J.R. Herpes simplex virus encephalitis. In: Davis LE, Kennedy PGE, eds. Infectious diseases of the nervous system, 1 st. ed. Butterworth-Heinemann. 2002:139-64.
2. Chaudhuri A., Kennedy P.GE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J. 2002; 78:575-83.
3. Davis L.E. Diagnosis and treatment of acute encephalitis. The Neurologist 2000; 6:145-59.
4. De T., Heron B., Lebon P., Ponsot G., Rozenberg F. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. Clin Infect Dis 2003; 36:1335-9. serum. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81:F24-F29.
5. Kimberlin D.W. Advances in the treatment of neonatal herpes simplex infections. Rev Med Virol 2001; 11:157-63.
6. Klapper P.E., Cleator G.M., Dennett C., Lewis A.G.. Diagnosis of herpes encephalitis via Southern blotting of cerebrospinal fluid DNA amplified by polymerase chain reaction. J. Med Virol 1990; 32:261-4.
7. Malm G., Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid 1989; 34:321-3.
8. Popescu V. Neurologie pediatria. Vol.2 : Encefalitele acute 1085-1115.
9. Tebas P., Nease R., Storch G.: Use of the PCR in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. Amer J. Med 105:287-1998.
10. Whitley R., Laeman A.D., Nahmias A., et al. DNA restriction enzyme analysis of herpes simplex virus isolates obtained from patients with encephalitis. N Engl J. Med 1982; 307:1060-2.