

Neurološke komplikacije influence

Neurological Complications of Influenza

Dragan Lepur

Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

Sažetak Neurološke komplikacije influence smatraju se rijetkima i pojavljuju se najčešće u dječjoj dobi. Od posebnog su interesa encefalitis i encefalopatija (IAEE) povezani s influencom zbog nepoznate patogeneze, dramatične kliničke prezentacije, dijagnostičkih teškoća, nepostojanja učinkovitog lijeka te često nepovoljnog ishoda osobito među malom djecom. Opisane su kliničke karakteristike neuroloških komplikacija influence. Neurološke komplikacije povezane s cjepivom protiv influence ekstremno su rijetke.

Ključne riječi: influenza, encefalitis, encefalopatija, neurološke komplikacije, pandemijska, H1N1

Summary Neurological complications of influenza are considered rare and occur mainly in children. Influenza associated encephalitis and encephalopathy (IAEE) are particularly interesting because of their unknown pathogenesis, dramatic clinical presentation, diagnostic difficulties, lack of effective treatment and frequently poor outcome, especially in small children. The clinical features of neurological complications of influenza have been described. Neurological complications associated with influenza vaccination are extremely rare.

Key words: influenza, encephalitis, encephalopathy, neurological complications, pandemic, H1N1

Iako je već davno uočeno da se broj encefalitisa i encefalopatija, pogotovo u mlađih bolesnika, povećava tijekom epidemija influence, to sve donedavno nije rezultiralo ozbiljnijim razmatranjem ove neurološke manifestacije odnosno komplikacije. Uobičajeno se navodi samo povezanost influence s Reyeovim sindromom (osobito influenza B), akutnim transverzalnim mijelitom (ATM) i Guillain-Barréovim sindromom (GBS) (1-3).

Smatra se da je incidencija neuroloških komplikacija influence općenito niska. Postoje različite procjene prema kojima ona iznosi 1/10.000 svih oboljelih, 1,1% hospitaliziranih zbog influence, odnosno 4/100.000 djece/godinu (4-7). Na encefalopatiju povezanu s influencom otpada 5% svih akutnih encefalopatija u dječjoj dobi u zapadnim zemljama, a kao uzrok smrti u djece s influencom zastupljena je sa 6% (8-10). Vjeruje se međutim da je velik broj neuroloških komplikacija influence neprepoznat odnosno neprijavljen. Zahvaljujući boljim dijagnostičkim mogućnostima i većoj senzibiliziranosti liječnika, raste broj dobro dokumentiranih izvješća i manjih kliničkih opservacijskih studija koje se bave ovom problematikom (8, 11-13).

Neurološke komplikacije influence tradicionalno se mogu podijeliti u dvije skupine: parainfekciozne i postinfekciozne.

Najčešće parainfekciozne komplikacije povezane s influencom jesu febrilne konvulzije i razlog su prijama u 20%

hospitalizirane djece s influencom. Nekada česta komplikacija – Reyeov sindrom – u današnje je vrijeme doista rijetkost zahvaljujući spoznaji o njegovoj povezanosti s primjenom acetilsalicilne kiseline u djece (14). Znatno rjeđa, ali mnogo važnija komplikacija od febrilnih konvulzija zbog visokog morbiditeta i letaliteta jesu encefalitis i encefalopatija povezani s influencom (*Influenza associated Encephalopathy - IAEE*). Osim teške primarne influentne pneumonije s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS), nijedna druga klinička manifestacija influence nema takav letalni potencijal niti tako dramatičnu prezentaciju.

Moguće su različite postinfekciozne neurološke komplikacije iako za neke nije utvrđena nedvojbeno povezanost s influencom. Osim već spomenutih (ATM i GBS), influenza može prethoditi akutnomu diseminiranom encefalomijelitisu (ADEM), akutnomu nekrotizirajućem hemoragijskom encefalitisu (ANHEM), postinfekcioznomu meningoencefalitisu, a dovodi se čak u vezu i s *Kleine-Levinovim* sindromom te postencefalitičkom *Parkinsonovom* bolešću (popularizirana u knjizi i filmu "Buđenja") (15-21). Influenca kao potencijalni inicijator autoimunskih upalnih odnosno demijelinizirajućih bolesti rjeđe je involvirana i opisivana od drugih infektivnih uzroka iako je praktički nemoguće utvrditi njezinu točnu incidenciju u takvim slučajevima. Procjenjuje se da je influenza poticajni čimbenik u oko

20% bolesnika s GBS-om nastalim tijekom zimskih mjeseci (20). Također je zamiječeno da je interval od infekcije influencom do nastupa neurološkog deficita dulji te da je bolest blaža nego što je to slučaj s GBS-om povezanim s *Campylobacterom jejuni* (20).

Influentni encefalitis i encefalopatija (IAEE)

Epidemiologija

Akutna encefalopatija i encefalitis povezani s influencom A i B dobro su poznate komplikacije influence i javljaju se najčešće u dobi malog djeteta (8, 12, 22-24). Oko 80% slučajeva javlja se u djece mlađe od pet godina (12). Iako nekad vrlo rijetka, posljednjih desetljeća bilježi se značajan porast incidencije, pogotovo u Japanu (11, 12, 14). Ova važna komplikacija ipak nije rezervirana samo za dječju dob jer su opisani slučajevi i među adolescentima te u odrasloj populaciji (4, 13, 14, 25-27). Procjenjuje se da ukupni letalitet od neuroloških komplikacija iznosi oko 15%. U preživjelih bolesnika zaostaju trajne neurološke posljedice također u otprilike 15% (8, 25). U japanskoj populaciji taj je letalitet upadljivo veći i iznosi 20-31,8%, dok trajni neurološki deficit zaostaje u 27,7-30% (12, 28).

Teško oštećenje središnjega živčanog sustava (SŽS) tijekom ili neposredno nakon influence predmet je trajne rasprave i brojnih neslaganja, a najveći dio saznanja potječe iz uglavnom dobro dokumentiranih pojedinačnih slučajeva. Zbog toga se u literaturi još uvijek najčešće rabe pomalo zbunjujući, neodređeni i kontradiktorni termini "influentni encefalitis/encefalopatija", odnosno "akutni encefalitis i encefalopatija povezani s influencom" (IAEE). Ne može se dovoljno naglasiti važnost pažljiva iščitavanja publiciranih radova od kojih neki mogu čitatelje zbuniti i navesti na pogrešne zaključke.

Važno je istaknuti da je riječ o različitim populacijama čije se osobitosti moraju uzeti u obzir. Najveći broj opisanih slučajeva dolazi iz Japana i odnosi se na pedijatrijsku populaciju u kojoj više od stotinu djece svake godine umire od neuroloških komplikacija povezanih (ali ne uzrokovanih) s influencom.

Očita je njihova genetska predispozicija za teške neurološke komplikacije kao što je na primjer i za *Kawasakijevu* bolest jer su i učestalost i letalitet u zapadnim zemljama značajno niži (8, 11). Moguće je i da se radilo o virulentnijem soju virusa koji je bio u optjecaju tijekom sezonske epidemije u Japanu, međutim vjerojatnije je ranije objašnjenje. Također bi se moglo naslutiti i da se možda radi o sasvim drugačijem entitetu.

Patogeneza

Osnovno pitanje koje se prirodno nameće i koje je predmet spora jest je li riječ o virusnom encefalitisu ili encefalopatiji?

Encefalopatiju uobičajeno definiramo kao teški funkcionalni poremećaj moždane funkcije uzrokovan bolešću ili poremećajem izvan SŽS-a, a koji se prezentira poremećajem kvantitativnog i/ili kvalitativnog aspekta svijesti u trajanju duljem od 24 sata. Encefalitis je pak definiran prisutnošću encefalopatije uz obavezna dva ili više od ovih kriterija: febrilitet, konvulzije, fokalni neurološki deficit, pleocitoza u cerebrospinalnom likvoru (CSF), EEG nalaz kompatibilan s encefalitisom ili patološki neuroradiološki nalaz (29). Iako bismo mogli imati primjedaba na ovakvu nerestriktivnu definiciju encefalitisa, ona nedvojbeno ima praktične koristi jer omogućuje uključivanje gotovo svih bolesnika s definitivnim encefalitisom u specifični dijagnostičko-terapijski postupak.

Neurološke komplikacije influence najbolji su primjer koliko je katkad teško u praksi razlučiti infekciozni encefalitis od postinfekcijskih upalnih bolesti SŽS-a odnosno infektivnih encefalopatija. S obzirom na bitno drugačiji pristup liječenju, postavljanje točne dijagnoze od ključalnog je značenja osobito zato što je pravodobna i adekvatna terapija glavni prediktor konačnog ishoda. Kada je riječ o influenci, situacija je značajno složenija nego u drugim virusnim infekcijama SŽS-a jer je više okolnosti nužno razmotriti odnosno uzeti u obzir.

Patogeneza IAEE nije razjašnjena. Nekoliko je hipoteza od kojih jedna zagovara diseminaciju virusa putem krvi i njegovu replikaciju u mozgu gdje izaziva encefalitis. Druga hipoteza objašnjava patogenezu IAEE hipercitokinemijom koja ne zahtijeva ekstrapulmonalnu diseminaciju virusa, a temelji se na korelaciji između težine moždane disfunkcije i koncentracije upalnih citokina u krvi i likvoru.

Treća hipoteza, koja ima najmanje pristaša, tumači encefalopatiju bubrežnom i jetrenom disfunkcijom tijekom influence. Ni jedna od njih, s obzirom na današnje spoznaje, ne objašnjava sve kliničke i laboratorijske pojavnosti neuroloških komplikacija u influenci.

Iako prevladava stav da tijekom influence ne dolazi do viremije, odnosno da je ona iznimna i vrlo kratkotrajna, postoje sporadična izvješća o dokazanoj viremiji (30, 31). Viremija je jedan od plauzibilnih načina na koji virus influence može potencijalno invadirati SŽS. Druga mogućnost je širenje virusa iz sluznice nazofarinksa putem olfaktornog živca (23). Obje mogućnosti smatraju se spekulativnima jer nisu nedvojbeno dokazane. Također je upitno i značenje prisutnosti virusnoga genoma u CSF tijekom influence o čemu postoje sada već sve brojnija izvješća. Naime, pokušaji da se utvrdi neurotropnost i citopatski učinak virusa influence u ljudi u pravilu su neuspješni, a patohistološke promjene u relativno malog broja obduciranih ne odgovaraju direktnom virusnom oštećenju parenhima. Glavni patohistološki nalaz u slučajevima letalnih influentnih encefalopatija sastoji se od difuznog edema, rijetkih i mjestimičnih hemoragija uz odsutnost upalnih infiltrata, dok virusni antigen imunohistokemijskim bojenjem u golemoj većini slučajeva nije dokazan (11, 12, 31-33).

Disfunkcija hematoencefalne barijere (HEB) i diskretna proteitorahija relativno su česti nalazi kod ovih bolesnika i valja ih tumačiti u kontekstu sistemske upalne reakci-

je. Time se može objasniti i nazočnost virusnoga genoma u CSF-u jer je disfunkcija HEB-a prisutna u pacijenata s pozitivnim PCR-om na influencu u krvi i CSF-u (11). Tomu u prilog govori i često zamijećena jetrena i bubrežna disfunkcija (produljenje protrombinskog vremena, povišene koncentracije ureje, kreatinina i transaminaza), a što odgovara multiorganskoj disfunkciji (MODS) (11-13).

Patogenetski mehanizam koji se čini najizglednijim jer bi se njime mogla objasniti većina (ali ne sve!) dosad opisanih kliničkih, laboratorijskih, neuroradioloških pa i patohistoloških promjena jest intenzivna sistemska upalna reakcija, odnosno hiperцитokinemija. U prilog tomu govori rani nastup i vrlo brza progresija neurološke simptomatologije, disfunkcija HEB-a, multiorganska disfunkcija/insuficijencija (MODS/MOF) u težih slučajeva, odsutnost upalne reakcije u CSF-u i moždanom parenhimu, vrlo rijetki dokaz virusnoga genoma u CSF-u te najčešće uredan inicijalni neuroradiološki nalaz (11, 12, 23, 25, 26). Ovaj se mehanizam temelji na dokazanoj povišenoj koncentraciji proinflammatoryh citokina u krvi i likvoru (TNF-receptor 1, IL-1 β , IL-6) i oštećenju vaskularnog endotela (8, 12).

S obzirom na veliku razliku u mnogim osnovnim epidemiološkim, kliničkim, laboratorijskim i neuroradiološkim karakteristikama malo je vjerojatno da je sam koncept influentog encefalitisa/encefalopatije uopće održiv. Prema tome je i inzistiranje na jedinstvenome patogenetskom mehanizmu nepotrebno.

Kliničke karakteristike i dijagnoza

Parainfekciozne neurološke komplikacije influence najčešće se prezentiraju naglim početkom prvih dana febriliteta s pojavom kvalitativnog i kvantitativnog poremećaja svijesti sve do kome, povraćanjem, konvulzijama i fokalnim neurološkim deficitom. Ovisno o težini bolesti, moguća je također kardiocirkulatorna te respiratorna insuficijencija.

Revidiramo li pažljivo dosadašnja izvješća, ne mogu se ne uočiti tri bitno različite skupine bolesnika. Usporedba osnovnih karakteristika ovih skupina prikazana je u tablici 1. Jedino zajedničko obilježje jest u pravilu abnormalan nalaz elektroencefalografije (EEG).

Tablica 1. Usporedba važnijih karakteristika neuroloških komplikacija influence

	Influentna encefalopatija	Akutna nekrotizirajuća encefalopatija u djece (ANEC)	Postinfekciozne komplikacije influence
Dob	Najčešće < 5 godina	Najčešće < 5 godina	Djeca i mlađi odrasli
Nastup bolesti u odnosu na početak influence	prvi dani	prvi dani	ne prije drugog tjedna (7-30 dana)
Likvorski nalaz	nema pleocitoze ili sasvim niska mononuklearna, moguća blaža proteinorahija	nema pleocitoze, česta je blaža do umjerena proteinorahija	često abnormalan, ali varijabilan, ovisan o kliničkom sindromu; moguće su visoke, čak i neutrofilne, pleocitoze s proteinorahijom, moguća i hipoglikorahija u težem ADEM-u; kod GBS-a albuminocitološka disocijacija nakon prvog tjedna bolesti
EEG	abnormalan	abnormalan	abnormalan
Pozitivan rRT-PCR na influencu u likvoru	15-50%	mogućće	nikada
HEB (hematoencefalna barijera)	disfunkcija	disfunkcija	disfunkcija \pm znakovi intratekalne sinteze imunoglobulina
Jetrena i bubrežna disfunkcija	vrlo rijetka	vrlo česta i teška	nema
Koagulopatija	rijetka	vrlo česta	nema
Trombocitopenija	rijetka	česta	nema
MRI mozga	najčešće je uredan; mogućće diskretne reverzibilne promjene u splenjumu korpusa kalozuma, difuzni edem, nespecifične promjene bijele tvari	karakteristične simetrične lezije u talamusu uz varijabilnu i čestu afekciju moždanog debla, malog mozga i bijele tvari	ADEM: gotovo uvijek abnormalan; karakteristične demijelinizacijske lezije, sitne diseminirane ili pojedinačne velike
Prognoza	odlična	loša; letalitet do 31%	najčešće dobra
Oporavak	brz i potpun	spor i parcijalan, često zaostaje teški neurološki deficit	varijabilan

Prvu skupinu čine bolesnici s postinfekcijskim komplikacijama (meningo(mijelo)encefalitisima, akutnim diseminiranim encefalomijelitisima, nekrotizirajućim leukoencefalitisima, GBS-om, ATM-om itd.) koje se javljaju koncem ili nakon influence. U ovih se bolesnika u likvoru u pravilu nalazi varijabilna pleocitoza s proteinorahijom, katkad čak i s hipoglikorahijom. PCR na influencu iz likvora u ovih je pacijenata uvijek negativan. MRI nalaz je u ADEM-u abnormalan (iako su mogući lažno uredni nalazi), vide se karakteristične demijelinizacije, sitne diseminirane lezije ili pak pojedinačne velike lezije nalik tumoru. Obično se bolest javlja 7-30 dana nakon prethodne infekcije. U ovoj skupini nema MODS-a ni trombocitopenije. U pravilu postoji disfunkcija HEB-a, često sa znakovima intratekalne sinteze imunoglobulina, a oporavak je varijabilan.

Drugu skupinu čine akutne "prave" influentne encefalopatije koje su karakterizirane ranim nastupom u odnosu prema početku influence, najčešće potpuno urednim likvorskim i neuroradiološkim nalazima, rijetkom multiorganskom disfunkcijom te u pravilu povoljnim ishodom. Katkad se mogu vidjeti reverzibilne promjene u splenijumu korpusa kalozuma (34, 35). U ovoj skupini bolesnika nalazi se disfunkcija HEB-a i pozitivni PCR na influencu iz likvora u 16-50% slučajeva (12, 23). Poremećaj najslabiji influentnoj encefalopatiji iz svakodnevnih prakse jest rana septička encefalopatija s kojom sasvim sigurno dijeli i brojna zajednička klinička i patofiziološka obilježja.

Treću skupinu čine bolesnici, u golemoj većini djeca, s akutnom nekrotizirajućom encefalopatijom tijekom influence. Akutna nekrotizirajuća encefalopatija u djece (ANEC) posebni je klinički entitet prvi put opisan 1995. godine, karakteriziran brutalnim početkom, teškim tijekom, tipičnim multifokalnim simetričnim lezijama u talamusu uz varijabilne promjene u moždanom deblu, malom mozgu i bijeloj moždanoj tvari, jetrenom i bubrežnom disfunkcijom te vrlo nepovoljnim ishodom (*Mizuguchi i sur.*) (36-41). Najčešće se javlja među djecom u istočnoj Aziji, ali se opisuje i na zapadnoj hemisferi, vrlo rijetko i kod odraslih (14). Letalitet iznosi čak do 32% (36, 37, 41, 42). Poznato je da ANEC-u često prethodi infekcija virusom influence A i B, *HHV-6*, *Herpes simplex virusom*, *Varicella-zoster virusom* ili *Mycoplasma pneumoniae* (42). Pacijenti s ANEC-om često imaju znakove sistemskog upalnog odgovora kao na primjer šok, multiorgansku insuficijenciju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Sve to upućuje da bi aktivacija makrofaga i hipercitokinemija mogli biti značajni u patogenezi ove bolesti (42). Patohistološki se u mozgu nalaze uobičajeno edem, petehijalna krvarenja i nekroza, a odsutnost upalnih stanica u mozgu jest tipično što ga razlikuje od češćih bolesti kao što je ADEM ili akutni hemoragični encefalitis (41, 43).

Neuroradiološka prezentacija vrlo je karakteristična, gotovo patognomonična u uobičajenim slučajevima te ga je teško zamijeniti s ADEM-om ili *Reyeovim* sindromom (44). U blažim oblicima bolesti moguća je teškoća u razlikovanju od ADEM-a koji zahvaća bilateralno talamus. U bolesnika s ADEM-om karakteristično je povišen pojedini difuzijski koeficijent (ADC) na DWI (*diffusion-weighted images*) MRI mozga, dok je kod ANEC-a ADC snižen (45).

Postavljanje točne dijagnoze u ovakvih bolesnika vrlo je zahtjevno i teško jer je potrebno u vrlo kratkom roku učiniti velik broj dijagnostičkih pretraga. Osobito je nužno naglasiti važnost isključenja drugih bolesti koje mogu nalikovati influentnoj encefalopatiji odnosno ANEC-u. Pogotovo to vrijedi za starije i imunokompromitirane bolesnike kod kojih je osim virusnih encefalitisova važno razmotriti i druge moguće razloge poremećaja svijesti tijekom influence kao što su metabolički (alkoholni delirij, hiperosmolarna stanja, hepatalna i uremijska encefalopatija), endokrinološki (hipotireoza, adrenalna insuficijencija), vaskularni (TIA, ICV), toksični (lijekovi) itd.

Zaključno se može reći da je neopravdano rabiti naziv IAEE, nego treba nastojati ispravno definirati bolest jer je to jedini put do primjene adekvatnog liječenja i boljeg ishoda. Trenutačno ne postoje dokazi da virus influence uzrokuje encefalitis.

Liječenje neuroloških komplikacija influence

Pacijente s neurološkim komplikacijama influence potrebno je smjestiti u intenzivnu jedinicu zbog potrebe za kontinuiranim nadzorom s obzirom na visok rizik od recidvirajućih konvulzija, konvulzivnog statusa, naglog pogoršanja s razvojem respiratorne odnosno multiorganske insuficijencije te potrebe za diferentnim liječenjem.

U liječenju influence A i B kod djece i odraslih rabe se inhibitori neuraminidaze (oseltamivir i zanamivir). Iako je poznato da su koncentracije oseltamivira u likvoru minimalne ili nikakve, načelno se ipak preporučuje njegova što ranija primjena (46, 47). Za sada nije poznato može li njegova primjena prevenirati nastanak neuroloških komplikacija ili eventualno ublažiti tijek bolesti (48).

Osim uobičajenoga simptomatskog liječenja, ovisno o težini bolesti i kliničkoj prezentaciji te u skladu s učinjenom dijagnostikom koja se mora obaviti u najkraćem mogućem roku, potrebno je donijeti odluku o eventualnim dodatnim terapijskim postupcima. Kako bismo racionalno pristupili liječenju, važno je definirati sindrom, njegovu težinu, dinamiku i pokušati anticipirati tijek bolesti. Za ovakvu procjenu nužno je imati uvid u likvorski, EEG i neuroradiološki nalaz (obavezno MRI mozga/spinalne medule).

Ako se radi o blažoj influentnoj encefalopatiji, najvjerojatnije će biti dovoljno primijeniti inhibitor neuraminidaze, antikonvulzivnu profilaksu te eventualno antiedematoznu terapiju manitolom (u slučaju verificiranog moždanog edema i intrakranijalne hipertenzije).

U slučaju teške influentne encefalopatije koju definiramo dubljim poremećajem svijesti, učestalim konvulzijama, hiperpireksijom, autonomnom disfunkcijom i abnormalnim nalazom MRI/CT mozga treba razmotriti primjenu plazmafereze i terapijske hipotermije.

Ako pacijent zadovoljava kliničke i radiološke kriterije za akutnu nekrotizirajuću encefalopatiju (ANEC) potrebno je uz kompleksnu vitalnu potporu početi imunosupresivno li-

jećenje steroidima ili još bolje plazmaferezom. Ako postoji jače izraženi edem mozga s kompresivnim sindromom i hernijacijom tonzila također se preporučuje primjena hipotermije osim u slučaju trombocitopenije i parenhimatозnog krvarenja.

Postinfekciозne komplikacije influence uobičajeno se liječe imunosupresivnim metodama. Terapija prvog izbora za ADEM, ANHEM i postinfekciозni meningoencefalitis jesu visoke doze metilprednizolona, dok je za GBS i ATM plazmafereza najbolji izbor. U slučaju izostanka učinka steroida ADEM se također liječi plazmaferezom. Obično se u takvim indikacijama provodi sedam plazmafereza (prve tri svakodnevno, a potom svaki drugi dan) tijekom kojih se plazma pacijenta zamjenjuje 5%-tnim humanim albuminima.

Neurološke komplikacije pandemijske influence H1N1 2009.

Pandemijska influenza H1N1 obilježena je bitnim razlikama u odnosu prema sezonskoj influenci (27, 49). Osim značajno veće učestalosti primarne virusne pneumonije i većeg letaliteta, također je zamijećen veći broj neuroloških komplikacija, na prvome mjestu influentne encefalopatije i ANEC-a i u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika (13, 50). Osim veće učestalosti, bitnijih razlika u kliničkoj prezentaciji i neuroradiološkim nalazima nije bilo (6, 16, 21, 24, 26, 33, 44, 51-55). Nekoliko je mogućih razloga za veću incidenciju neuroloških komplikacija. Možda najvažniji razlog jest činjenica da su pandemijskom influencom u većoj mjeri pogođena djeca u koje su i inače češće neurološke komplikacije (56). Drugi potencijalni razlog jest činjenica da je pandemijska influenza privukla veliku pažnju javnosti, medija, stručne i znanstvene zajednice, što je rezultiralo većim interesom liječnika praktičara za influencu i njezine komplikacije. Poboļššan je nadzor i praćenje tih bolesnika što je uz bolju i bržu dijagnostiku rezultiralo i boljom dokumentiranošću hospitaliziranih slučajeva. Posljedično i lo-

gično, porastao je i broj publiciranih izvješća o svim aspektima pandemijske influence zbog aktualne i atraktivne teme samim urednicima medicinskih časopisa.

Neurološke komplikacije povezane s cijepljenjem protiv influence

S obzirom na nultu stopu tolerancije javnosti prema nuspojavama lijekova i cjepiva korisno je upoznati se i s mogućim neurološkim komplikacijama cjepiva protiv influence. Općenito su takve komplikacije vrlo rijetke te ih učestalosti i težinom daleko nadmašuju postinfekciозne komplikacije slične kliničke prezentacije, a potaknute infekcijom virusa influence A i B (57-60). Opisan je manji broj slučajeva postvakcinalnog GBS-a, meningoencefalitisa, ADEM-a, ATM-a te *Miller-Fisherov* sindrom i mijelopatija (57, 61-71).

Ishodi bolesti u bolesnika s GBS-om bili su najčešće nepovoljni unatoč primjerenu imunosupresivnom liječenju, što ne iznenađuje s obzirom na to da se radi o najčešće o bolesnicima zrele i starije dobi. Starija je dob uvijek prediktor nepovoljnog ishoda u ovoj skupini bolesti (AIDP, AMAN, ASMAN).

Od posebne je važnosti pitanje cijepljenja pacijenata s kroničnim neurološkim bolestima od kojih se većina može pogoršati tijekom influence. Najbolji su primjer pacijenti s relapsirajuće-remitirajućim oblikom multiple skleroze (RRMS) u kojih je značajno češći relaps bolesti tijekom i nakon preboljele influence nego nakon cijepljenja (33% prema 5%) (72). Ovako velika razlika nije zabilježena u bolesnika s primarno progresivnom multiplom sklerozom (PPMS), ali se ne smije zaboraviti da imalo teža influenza u bolesnika s kroničnim neurološkim, pogotovo neuromuskularnim progresivnim bolestima može rezultirati respiratornom insuficijencijom čak i u odsutnosti pneumonije ili encefalopatije. Potencijalna korist, prema tome, nedvojbeno nadmašuje potencijalne rizike cijepljenja protiv influence.

Literatura

1. TREATOR JJ. Influenza virus. U: Mandell GL, Douglas RG Jr. and Bennett JE (ur.). Principles and Practice of Infectious Diseases 5.izd. Vol 2. Churchill Livingstone 2000;1824-49.
2. DOLIN R. Influenza. U: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. (ur.). Harrison's Principles Of Internal Medicine 15. izd. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2001;1125-30.
3. CATE TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. Am J Med 1987;82(6A):15-19.
4. DUNBAR JM, JAMIESON WM, LANGLANDS JHM, SMITH GH. Encephalitis and influenza. Br Med J 1958;1(5076):913-5.
5. HJALMARSSON A, BLOMQUIST P, BRYTTING M, LINDE A, SKÖLDENBERG B. Encephalitis after influenza in Sweden 1987-1998: a rare complication of a common infection. Eur Neurol 2009;61(5):289-94.

6. TANK, PRERNA A, LEOYS. Surveillance of H1N1-related neurological complications. *Lancet Neurol* 2010;9(2):142-3.
7. NEWLAND JG, LAURICH VM, ROSENQUIST AW i sur. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence and risk factors. *J Pediatr* 2007;150:306-10.
8. AMIN R, FORD-JONES E, RICHARDSON SE i sur. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza. A prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:390-5.
9. BHAT N, WRIGHT JG, BRODER KR i sur. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67.
10. COFFIN SE, ZAOUTIS TE, ROSENQUIST AB i sur. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 2007;119:740-48.
11. STEININGER C, POPOW-KRAUPP T, LAFERL H i sur. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:567-74.
12. MORISHIMA T, TOGASHI T, YOKOTA S i sur. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512-17.
13. SOLDI I, DUVNJAK M, LISNJIĆ D i sur. Encephalitis or encephalopathy during an influenza - A epidemic. *Coll Antropol* 2003;27 Suppl.1:19-22.
14. SHOJI H, AZUMA K, NISHIMURA Y, FUJIMOTO H, SUGITA Y, EIZURU Y. Acute viral encephalitis: the recent progress. *Intern Med* 2002;41(6):420-8.
15. BAYER WH. Influenza B encephalitis. *West J Med* 1987;147:466.
16. WANG J, DUAN S, ZHAO J, ZHANG L. Acute disseminated encephalomyelitis associated with Influenza A H1N1 infection. *Neurol Sci* 2011;DOI:10.1007/s10072-011-0500-0.
17. TOOVEY S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis* 2008;6(3):114-24.
18. TRIPP A. Acute transverse myelitis and Guillain-Barré overlap syndrome following influenza infection. *CNS Spectr* 2008;13(9):744-6.
19. SALONEN O, KOSHKINIEMI M, SAARI A i sur. Myelitis associated with influenza A virus infection. *J Neurovirol* 1997;3(1):83-5.
20. SIVADON-TARDY V, ORLIKOWSKI D, PORCHER R I SUR. GUILLAIN-BARRÉ syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009;1;48(1):48-56.
21. KUTLEŠA M, SANTINI M, KRAJINOVIĆ V, RAFFANELLI D, BARŠIĆ B. Acute motor axonal neuropathy associated with pandemic H1N1 influenza A infection. *Neurocrit Care* 2010;13(1):98-100.
22. NEWLAND JG, ROMERO JR, VARMAN M i sur. Encephalitis associated with influenza B virus infection in 2 children and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):e87-95.
23. FUJIMOTO S, KOBAYASHI M, UEMURA O i sur. PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy/encephalitis. *The Lancet* 1998;352(9131):873-5.
24. SÁNCHEZ-TORRENT L, TRIVIÑO-RODRIGUEZ M, SUEROTOLEDANO P i sur. Novel influenza A (H1N1) encephalitis in a 3-month-old infant. *Infection* 2010;38(3):227-29.
25. WEBSTER RI, HAZELTON B, SULEIMAN J, MACARTNEY K, KESSON A, DALE RC. Severe encephalopathy with swine origin influenza A H1N1 infection in childhood: case reports. *Neurology* 2010;74(13):1077-8.
26. KITCHAROEN S, PATTAPONGSIN M, SAWANYAWISUTH K, ANGELA V, TIAMKAO S. Neurologic Manifestations of Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection. *Emerg Infect Dis* 2010;16(3):569-70.
27. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362(18):1708-19.
28. WADA T, MORISHIMA T, OKUMURA A i sur. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol* 2009;53:83-8.
29. GLASER CA, GILLIAM S, SCHNURR D i sur. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project 1998-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36(6):731-42.
30. OUGHTON M, DASCAL A, LAPORTA D, CHAREST H, AFILALO M, MILLER M. Evidence of viremia in 2 cases of severe pandemic influenza A H1N1/09. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.013
31. LIKOS AM, KELVIN DJ, CAMERON CM i sur. Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. *Transfusion* 2007;47:1080-8.
32. HOULT JG, FLEWETT TH. Influenzal encephalopathy and post-influenzal encephalitis - histological and other observations. *Br Med J* 1960;1(5189):1847-50.
33. KUIKEN T, TAUBENBERGER JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 2008;26 Suppl 4:D59-66.
34. BULAKBASI N, KOCAOGLU M, TAYFUN C, UCOZ T. Transient splenic lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1983-6.
35. KIZILKILIC O, KARACA S. Influenza-Associated Encephalitis-Encephalopathy with a Reversible Lesion in the Splenium of the Corpus Callosum: Case Report and Literature Review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(10):1863-4.
36. MIZUGUCHI M. Acute necrotizing encephalopathy. *Nippon Rinsho* 2011;69(3):465-70.
37. MIZUGUCHI M, ABE J, MIKKAICHI K i sur. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-61.
38. ORMITTI F, VENTURA E, SUMMA A, PICETTI E, CRISI G. Acute necrotizing encephalopathy in a child during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: MR imaging in diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(3):396-400.
39. MARIOTTI P, IORIO R, FRISULLO G i sur. Acute necrotizing encephalopathy during novel influenza A (H1N1) virus infection. *Ann Neurol* 2010;68(1):111-4.
40. PROTHEROE SM, MELLOR DH. Imaging in influenza A encephalitis. *Arch Dis Child* 1991;66:702-5.
41. WONG AM, SIMON EM, ZIMMERMAN RA, WANG HS, TOH CH, NG SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(9):1919-23.
42. SEO HE, HWANG SK, CHOE BH, CHO MH, PARK SP, KWON S. Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci* 2010;25(3):449-53.

43. KIM JH, KIM IO, LIM MK i sur. Acute necrotizing encephalopathy in Korean infants and children: imaging findings and diverse clinical outcome. *Korean J Radiol* 2004;5(3):171-7.
44. HAKTANIR A. MR imaging in novel influenza A(H1N1)-associated meningoencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(3):394-5.
45. HARADA M, HISAOKA S, MORI K, YONEDA K, NODA S, NISHITANI H. Differences in water diffusion and lactate production in two different types of postinfectious encephalopathy. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:559-63.
46. STRAUMANIS JP, TAPIA MD, KING CM. Influenza associated with encephalitis: treatment with oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:173-5.
47. JHEE SS, YEN M, ERESHEFSKY L i sur. Low penetration of oseltamivir and its carboxylate into cerebrospinal fluid in healthy Japanese and Caucasian volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3687-93.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009 Jul 24;58(28):773-8.
49. JAIN S, KAMIMOTO L, BRAMLEY AM i sur. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
50. ČELJUSKA TOŠEV E, KUZMAN I, DRAŽENović V, KNEZOVIĆ I, ČIVLJAK R. Kliničke i epidemiološke značajke hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom A (H1N1) 2009. *Infektol glasnik* 2010;30(4):149-59.
51. BUCCOLIERO G, ROMANELLI C, LONERO G, RESTA F. Encephalitis associated to novel influenza A virus infection (H1N1) in two young adults. *Recenti Prog Med* 2010;101(7-8):307.
52. AKINS PT, BELKO J, UYEKI TM, AXELROD Y, LEE KK, Silverthorn J. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. *Neurocrit Care* 2010;13(3):396-406.
53. FUGATE JE, LAM EM, RABINSTEIN AA, WIJICKS EF. Acute hemorrhagic leukoencephalitis and hypoxic brain injury associated with H1N1 influenza. *Arch Neurol* 2010;67(6):756-8.
54. BUCCOLIERO G, ROMANELLI C, LONERO G, LOPERFIDO P, CHIMIENTI A, RESTA F. Epidemiologic and clinical parameters in hospitalized patients with novel Influenza A (H1N1) in Taranto province, Italy. *Le Infezioni in Medicina* 2010;2:104-110.
55. NORIEGA LM, VERDUGO RJ, ARAOS R i sur. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 with neurological manifestations, a case series. *Influenza Other Respi Viruses* 2010;4(3):117-20.
56. DAWOOD FS, JAIN S, FINELLI L i sur. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360(25):2605-15.
57. PIYASIRISILP S, HEMACHUDHA T. Neurological adverse events associated with vaccination. *Curr Opin Neurol* 2002;15(3):333-8.
58. WELLS CEC. A neurological note on vaccination against influenza. *Br Med J* 1971;3:755-6.
59. NAKAMURA N, NOKURA K, ZETTSU T i sur. Neurologic complications associated with influenza vaccination: two adult cases. *Intern Med* 2003;42:191-4.
60. GREENE SK. Near Real-Time Surveillance for Influenza Vaccine Safety: Proof-of-Concept in the Vaccine Safety Datalink Project. *Am J Epidemiol* 2010;171:177-88.
61. MARRERO BV, FIGUEROA ORL, TORRES VO. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccine administration: two adult cases. *Bol Asoc Med P R* 2010;102(2):39-41.
62. KAO CD, CHEN JT, LIN KP, SHAN DE, WU ZA, LIAO KK. Guillain-Barré syndrome coexisting with pericarditis or nephrotic syndrome after influenza vaccination. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106(2):136-8.
63. BLANCO-MARCHITE CI, BUZNEGO-SUÁREZ L, FAGÚNDEZ-VARGAS MA, MÉNDEZ-LLATAS M, POZO-MARTOS P. Miller Fisher syndrome, internal and external ophthalmoplegia after flu vaccination. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83:433-6.
64. CHHOR V, LESCOT T, LEROLLE N, TADIÉ JM, Guérot E. Acute meningoencephalitis after influenza vaccination. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(2):169-71.
65. GROSS WL, RAVENS KG, HANSEN HW. Meningoencephalitis syndrome following influenza vaccination. *J Neurol* 1978;217(3):219-22.
66. BUCHNER H, FERBERT A, HÜNDGEN R. Polyneuritis cranialis? Brainstem encephalitis and myelitis following preventive influenza vaccination. *Nervenarzt* 1988;59(11):679-82.
67. SAITO H, ENDO M, TAKASE S, ITAHARA K. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza vaccination. *Arch Neurol* 1980;37(9):564-6.
68. TÜRKÖĞLU R, TÜZÜN E. Brainstem encephalitis following influenza vaccination: Favorable response to steroid treatment. *Vaccine* 2009;27(52):7253-6.
69. HERDERSCHÉÉ D, RENSING JC, OTTERVANGER JP. Myelopathy following influenza vaccination. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(42):2152-4.
70. ARCONDO MF, WACHS A, ZYLBERMAN M. Transverse myelitis associated with anti-influenza A (H1N1) vaccination. *Medicina (B Aires)* 2011;71(2):161-4.
71. DENHOLM JT, NEAL A, YAN B i sur. Acute encephalomyelitis syndromes associated with H1N1 2009 influenza vaccination. *Neurology* 2010; 75(24):2246-8.
72. DE KEYSER J, ZWANIKKEN C, BOON M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;159(1):51-53.

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Dragan Lepur, dr. med., znanstveni suradnik
Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
e-mail: lepurix@inet.hr

Primljeno/Received:

17. 5. 2011.
May 17, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

27. 5. 2011.
May 27, 2011