

Infekcinio encefalito diagnostika ir gydymas imunosupresinių būklių metu: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

M. Jokubaitis*

J. Valaikienė**

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos instituto
Neurologijos centras*

Santrauka. Infekcinis encefalitas imunosupresinių būklių metu yra neretai pasitaikanti, greitos diagnostikos ir ankstyvo gydymo reikalaujanti būklė, galinti sąlygoti sunkų neurologinį deficitą ir net ligonio mirtį. Ši problema tampa itin aktuali didėjant sergamumui onkologinėmis ir autoimuninėmis ligomis, kurios yra gydomos imunosupresiniu poveikiu pasižymintais vaistais. Esant imunosupresinei būklei, infekcinio encefalito diagnostika yra sudėtinga, nes klinikiniai simptomai, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų pokyčiai dažnai yra silpniau išreikšti ar imituojantys neinfekcinės kilmės susirgimus. Todėl imunosupresiniams ligoniams, kuriems staiga pasireiškia neurologinė židininė simptomatika, būtina įtarti neuroinfekciją, net ir nesant encefalitui būdingų klinikinių požymių. Laiku nustatius infekcinio encefalito diagnozę ir pradėjus gydymą, gerėja ligos prognozė. Šiame straipsnyje pristatomas sudėtingas netipinis klinikinis atvejis, kai 62 m. ligoniui, sergančiam mielomine liga, ūmus meningoencefalitas debiutavo insultui būdinga klinika. Taip pat apžvelgiama literatūra, susijusi su infekcinio encefalito klinikiniu pasireiškimu, diagnostika ir gydymo rekomendacijomis imunosupresinių būklių metu.

Raktažodžiai: neuroinfekcija, encefalitas, imunosupresija, diagnostika, gydymas.

ĮVADAS

Naujausios literatūros duomenimis, encefalito dažnis siekia iki 12,6 atvejo 100 000 gyventojų per metus, apie 50 % jų yra infekcinės kilmės, 20–30 % – autoimuniniai, likę – nenustatytos etiologijos [1–3]. Prancūzijoje atlikto perspektyvinio tyrimo duomenimis, dažniausi infekcinio encefalito sukėlėjai yra *Herpes simplex* virusas (HSV) (42 %), *Varicella zoster* virusas (VZV) (15 %), *Mycobacterium tuberculosis* (15 %) ir *Listeria monocytogenes* (10 %) [4]. Būdingi klinikiniai encefalito požymiai yra karščiavimas, naujai atsiradę traukuliai ir židininė neurologinė simptomatika [1]. Imunosupresinių (angl. *immunosuppressed*) ligonių centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijų diagnostika yra sudėtinga, nes jiems minėti klinikiniai

simptomai ir požymiai gali nepasireikšti, o laboratoriniai ir instrumentiniai duomenys – būti netipiniai [5]. Neretai imunosupresinių ligonių infekcinio encefalito sukėlėjai yra nebūdingi imunokompetentiniams (angl. *immunocompetent*) asmenims, o imunosupresinių ligonių, sergančių infekciniu encefalitu, mirtingumas yra didesnis, lyginant su imunokompetentiniais, nepriklausomai nuo ligos sukėlėjo [6, 7]. Dvi didžiausios imunosupresinių, kartu ir didelės infekcinio encefalito rizikos, ligonių grupės yra sergantieji onkologinėmis ligomis ir ligoniai, vartojantys imunosupresinius vaistus [5].

ATVEJO APRAŠYMAS

62 m. vyras skubiai atvežtas į artimiausią insulto centrą dėl ryte pastebėto kalbos sutrikimo. Neurologinės apžiūros metu nustatyta dalinė sensomotorinė afazija ir lengvo laipsnio dešinioji hemiparezė. Atlikus skubią galvos smegenų kompiuterinę tomografiją (GSKT), ūmių pakitimų nenustatyta. Diagnozuotas ūmus galvos smegenų insultas

Adresas:

*Mantas Jokubaitis
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas mantas.jokubaitis1@gmail.com*

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

kairiosios vidurinės smegenų arterijos baseine. Išsiaiškinius, kad ligonis serga mielomine liga ir aktyviai gydomas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) hematologų (vartoja talidomidą), intraveninės trombolizės protokolas netaikytas. Ligonis nedelsiant persiūstas į VUL SK. Apžiūrint ligonį priėmimo skyriuje, arterinis kraujo spaudimas buvo 115/80 mmHg, širdies susitraukimų dažnis – 67 kartai per minutę, širdies veikla – ritmiška. Pakartotinės neurologinės apžiūros metu konstatuota somatomotorinė afazija, dešinėsios rankos motorikos sutrikimas, meninginiai simptomai buvo neigiami. Įtariant ūmų galvos smegenų kraujotakos sutrikimą, ligonis skubos tvarka hospitalizuotas į VUL SK Neurologijos skyrių. Dėl protrombozinio talidomido poveikio, jo skyrimas nutrauktas. Ligonis gydytas aspirinu ir fraksiparinu. Praėjus 12 valandų, ligoniui prasidėjo toninių-kloninių traukulių priepuoliai. Taikytas gydymas diazepamu buvo neefektyvus, išsivystė epilepsinė būklė, ligonis buvo skubiai perkeltas į Reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių.

Bendrajame kraujo tyrime buvo nustatyta neutrofilinė leukocitozė (leukocitai – $10,6 \times 10^9/l$), anemija (Hgb – 79 g/l), biocheminiuose kraujo tyrimuose – C reaktyviojo baltymo (180,7 mg/l) ir prokalitonino (2,95 g/l) koncentracijos padidėjimas, bendrasis šlapimo tyrimas atitiko normą. Atlikus krūtinės ląstos rentgenografiją, uždegiminių pokyčių nenustatyta. Pakartojus GSKT, duomenų, leidžiančių įtarti galvos smegenų hemoragiją ar išemiją, taip pat nenustatyta. Įtarus neuroinfekciją, atlikta juosmeninė punkcija, gautas skaidrus likvoras, kuriame nustatytas padidėjęs leukocitų skaičius (571 ląstelių/ l), vyraujant neutrofilams (54 %). Tuberkuliozės mikobakterijų mikroskopuojant nerasta. Biocheminiame likvoro tyrime rastas gliukozės koncentracijos sumažėjimas (1,75 mmol/l) ir baltymo koncentracijos padidėjimas (4,92 g/l). Ligonis konsultuotas hematologo dėl tolimesnės diagnozuotos mielominės ligos (IgG kappa variantas, III stadija) gydymo. Ciklofosfamido, talidomido, deksametazono (CTD) chemoterapijos kursas nukeltas iki būklės stabilizavimo. Paskirtas papildomas likvoro ištyrimas dėl atipinių virusinių sukėlėjų, tėkmės citometrija. Diagnozavus bakterinį meningoencefalitą, ligonis pradėtas gydyti meropenemu 2 g 3 kartus per dieną, gydytas 15 dienų.

Pakartojus likvoro punkciją, stebėta teigiama dinamika – sumažėjo leukocitų skaičius (276 ląstelių/ l), kurių 24 % sudarė neutrofilai, 25 % – monocitai, 2 % – limfocitai ir 49 % – plazminės ląstelės. Leptomeninginės karcinomatozės diagnozė, atlikus likvoro plazminių ląstelių tėkmės citometrijos tyrimą, buvo paneigta. Likvoro serologiniai tyrimai dėl HSV IgM antikūnų buvo neigiami, o atliekant molekulinis tyrimus dėl gripo, citomegalo virusų, adenoviruso, Herpes 1, 2, 6 ir 8 virusų, enterovirusų, jų DNR ir RNR neaptikta. Kraujo ir likvoro pasėliuose bakterijų bei grybelių augimo nebuvo. Atlikus trečiąją GSKT ir nustačius išeminių pakitimų, paneigtas ir ūmus galvos smegenų infarktas. Ligonis konsultuotas otorinolaringologo ir odontologo, kurie atmetė ausų, nosies ir gerklės organų bei

dantų infekcijos židinius. Dėl besikartojančių traukulių, skirtas gydymas karbamazepinu 100 mg 3 kartus per dieną.

Ligonio būklei pagerėjus – regresavus kalbos sutrikimui, hemiparezei, po trijų savaičių jis buvo išrašytas ir nukreiptas hematologo konsultacijai dėl tolimesnės mielominės ligos gydymo. Po mėnesio atnaujinta CTD chemoterapija, baigus 4 gydymo kursus pasiekta labai gera dalinė mielominės ligos remisija. Siekiant pailginti išgyvenamumą, po keturių mėnesių ligoniui buvo sėkmingai atlikta autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija. Gauta pirma mielominės ligos remisija. Po dvejų su puse metų mielominės ligos remisija išlieka, neurologinė būklė – be patologinių pokyčių.

INFEKCIŲ ENCEFALITO APIBRĖŽIMAS IR DIAGNOSTINIAI KRITERIJAI

Infekcinis encefalitas yra apibrėžiamas kaip galvos smegenų parenchimos uždegimas, esant klinikiniam neurologinės disfunkcijos požymiams [8]. 2013 m. tarptautinis encefalito konsorciumas paskelbė encefalito diagnostikos kriterijus (1 lentelė). Galimam encefalitui (angl. *possible encephalitis*) diagnozuoti būtinas vienas didysis kriterijus ir du mažieji kriterijai, tikėtinam encefalitui (angl. *probable encephalitis*) – vienas didysis ir trys mažieji kriterijai, o patvirtinto encefalito diagnozei – encefalito patvirtinimas patologinio tyrimo metu ir (arba) pataloginiai, mikrobiologiniai ar serologiniai pokyčiai, būdingi ūmiai infekcijai su nustatytu mikroorganizmu, galinčiu sukelti encefalitą [9].

1 lentelė. Diagnostiniai infekcinės kilmės encefalito kriterijai

Didysis kriterijus (būtinasis)
1) Protinės būklės sutrikimas, kuris pasireiškia sumažėjusiu ar pakitusiu sąmonės lygiu, mieguistumu ar asmenybės pokyčiais ir trunka 24 valandas ar ilgiau, nesant alternatyvios encefalitui priežasties.
Mažieji kriterijai
1) Karščiavimas – 38 °C, pasireiškęs per 72 valandas prieš (po) ligos pasireiškimą.
2) Generalizuoti arba židininiai epilepsijos priepuoliai, kurie negali būti priskiriami prieš tai buvusiam epilepsiniam sindromui.
3) Naujai pasireiškę židininiai neurologiniai simptomai.
4) Leukocitų skaičius likvoro – $5/mm^3$.
5) Encefalitui būdingi naujai atsiradę smegenų parenchimos pokyčiai kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso tomografijos vaizduose.
6) Pakitimai elektroencefalogramoje, leidžiantys įtarti encefalitą ir neturintys kito paaiškinimo.

Pagal Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114–28.

INFEKČINIO ENCEFALITO PASIREIŠKIMAS IR LIGOS SUKĖLĖJŲ DIAGNOSTIKA

Nepaisant pažangių šiuolaikinės diagnostikos galimybių, apie pusę visų infekcinio encefalito atvejų ligos sukėlėjas lieka nežinomas [2]. Į šią kategoriją pakliūna ir aprašytas ligonis, kuriam atlikus išsamius kraujo ir likvoro tyrimus, ligos sukėlėjas nebuvo nustatytas. Tais atvejais, kai pavyksta nustatyti infekcinio encefalito sukėlėją, dominuoja virusinė etiologija.

HSV yra dažniausias infekcinio encefalito (meningoencefalito) sukėlėjas [2]. Nors HSV encefalitas dažnai pasireiškia imunokompetentiniams asmenims, o HSV paprastai nėra laikomas oportunistiniu sukėlėju, daugėja tyrimų, įrodančių galimą ryšį tarp HSV encefalito išsivystymo ir imunosupresinių vaistų vartojimo [10, 11]. Taip pat pastebėta, kad vėžiu sergantiems ligoniams, kurie gydyti galvos smegenų radioterapija ir deksametazonu, HSV encefalito išsivystymo rizika smarkiai išaugo (1 iš 250), lyginant su bendrąja populiacija, kurioje HSV encefalito rizika siekia 2–4 iš 1 000 000 [12]. HSV encefalitas imunosupresiniams ligoniams, lyginant su imunokompetentniais ligoniais, pasireiškia silpniau išreikštu prodromo laikotarpiu, retesniais židininiais neurologiniais simptomais, mažesne pleocitoze likvoro ir labiau išreikštu medialinės smilkininės skilties pažeidimu neurovizualiniuose tyrimuose – infekcija neretai kartu apima ir smegenų kamieną bei smegenėles [11, 13–15]. Abipusis smilkininių skilčių pažeidimas yra itin būdingas HSV encefalito požymis. HSV encefalito diagnozei patvirtinti atliekama polimerazės grandininė reakcija (PGR) HSV DNR likvoro nustatyti [8].

Imunosupresija yra vienas iš VZV reaktivacijos rizikos veiksnių. Mokslinėje literatūroje aprašomi klinikiniai atvejai, kuriuose su didesne VZV encefalito rizika siejami tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai, organų transplantacija ir onkochemoterapinių vaistų vartojimas [16–19]. Imunosupresinių ligonių VZV encefalitui ypač būdinga CNS kraujagyslių vaskulopatija, pasireiškianti didžiųjų kraujagyslių arteritu ir (arba) mažo ploto išeminiais insultais su demielinizacijos židininiais [8, 20]. VZV encefalito metu magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizduose dažnai matomi hiperintensiniai ir homogeniški kontrastą kaupiantys periventrikuliniai židiniai T2 sekoje [8]. Tiek VZV, tiek HSV sukelti encefaliti imunosupresijos metu gali pasireikšti be leukocitų skaičiaus padidėjimo likvoro [7, 11, 14, 20]. Likvoro PGR dėl VZV pasižymi kur kas mažesniu jautrumu nei HSV PGR tyrimas, todėl kai kurie autoriai rekomenduoja kartu atlikti ir likvoro antikūnų prieš VZV tyrimą, tačiau iki šiol nėra galutinio sutarimo dėl konkrečios VZV encefalito nustatymo metodikos ir tyrimų interpretacijos [21].

Citomegalo viruso (CMV) sukeltas encefalitas beveik išskirtinai išsivysto tik imunosupresiniams ligoniams [21]. Rizika susirgti CMV encefalitu ypač išauga ligoniams po kaulų čiulpų transplantacijos, užsikrėtusiems ŽIV ir tiems, kuriems taikoma galvos smegenų navikų radioterapija [22]. Pastariesiems ligoniams CMV encefalitas gali išsivystyti dar nebaigus radioterapijos kurso, o su CMV infek-

cija susijusi encefalopatija dažnai klaidingai priskiriama šalutiniam radioterapijos poveikiui [23, 24]. CMV encefalitu sergantiems ligoniams dažniausiai pasireiškia poūmis kognityvinių ir žievinių funkcijų sutrikimas bei tokie simptomai, kaip mieguistumas ir traukuliai. MRT vaizduose dažniausiai matomi dauginiai didelio intensyvumo taškiniai židiniai su difuzijos restrikcija. Pažeidimo židiniai dažniausiai lokalizuojasi žievėje supratentorialiai ir poependima, tačiau kartais gali būti matomi požievėje ar infratentorialiai. CMV encefalito diagnozė patvirtinama likvoro nustatius CMV DNR [8, 25].

Žmogaus herpes viruso 6 (angl. *Human Herpesvirus 6*, HHV-6) paplitimas yra globalus. Įprastai HHV-6 infekcija persergama vaikystėje, ypač retai pasireiškiant CNS pažeidimo simptomams. Imunosupresinių ligonių, kuriems atlikta alogeninė kaulų čiulpų transplantacija, viruso reaktivacija smegenyse gali pasireikšti ūmiu žaibinės eigos po transplantaciniu limbinio encefalitu (angl. *posttransplantation acute limbic encephalitis*, PALE), ypač per pirmąsias tris gydymo savaites. Būdingi klinikiniai HHV-6 sukeltos limbinio encefalito simptomai yra anterogradinė amnezija ir traukulinė būklė [26]. MRT vaizduose matomi hiperintensiniai signalai T2 sekoje kaktinių ar momeninių skilčių baltojoje medžiagoje bei smilkininių sričių ir limbinės sistemos struktūrų edema [8]. HHV-6 gebėjimas integruotis į šeiminko ląstelių genetinę medžiagą ir globalus šio viruso paplitimas apsunkina HHV-6 encefalito laboratorinę diagnostiką. Sukėlėjui nustatyti ir diagnozei patvirtinti siūloma matuoti ne tik likvoro, bet ir kraujo HHV-6 DNR lygį, kuris turėtų būti mažesnis nei $6,0 \log^{10}$ kopijų/ml, siekiant atmesti chromosomose integruotos viruso DNR replikaciją, kuri nėra kliniškai reikšminga [21, 27].

Mūsų aprašomo ligonio somatinio ištyrimo metu bėrimų nestebėta, vis dėlto, įvertinus esamą Lietuvos epidemiologinę situaciją, reikėtų įtarti ir tymų viruso sukeltą encefalitą. Jam būdingas etapinis makulopapulinis kūno bėrimas, Filatovo-Kopliko dėmės skruostų gleivinėje ir kiti tymų infekcijos klinikiniai požymiai. Tymų viruso sukeltas CNS pažeidimas skirstomas į keturis tipus. Pirmasis tipas – pirminis tymų sukeltas encefalitas. Jis pasireiškia atsiradus bėrimui 1–3 iš 1000 tymais sergančių ligonių. Pirminiam encefalitui būdingas karščiavimas, galvos skausmas, sutrikusi sąmonės būklė ir traukuliai [28]. Mirštamumas nuo pirminio encefalito siekia 10–15 %, o kas ketvirtam išgyvenusiam stebimi liekamieji neurologiniai reiškiniai [29]. MRT vaizduose stebimi hiperintensiniai židiniai T2 sekoje ir smegenų edema. Antrasis tipas – ūmus poinfekcinis encefalomyelitas, kuris dažniausiai pasireiškia praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams nuo bėrimo atsiradimo, jo dažnis – 1 iš 1000 tymų atvejų. Manoma, kad tymų sukeltas ūmus poinfekcinis encefalomyelitas yra autoimuninės kilmės, todėl ligos metu virusas likvoro neaptinkamas. Ūminiam poinfekciniam encefalomyelitui būdingas karščiavimas, židininiai neurologiniai simptomai ir traukuliai. MRT T2 sekoje matomi hiperintensiniai daugybini židiniai galvos ir nugaros smegenyse, ypač baltojoje medžiagoje [30]. Trečiasis tipas – poūmis encefalitas, dar vadinamas ūmiu inkliuzinių kūnelių encefalitu (angl.

acute inclusion body encephalitis). Tai reta tymų sukkelto neurologinio pažeidimo forma, kuri išskirtinai pasireiškia imunosupresiniams ligoniams. Poūmio encefalito pasireiškimo laikas, skirtingų šaltinių duomenimis, svyruoja nuo 5 savaičių iki vienerių metų nuo pirminės tymų infekcijos [30–32]. Aprašytuose klinikiniuose atvejuose poūmis encefalitas dažniausiai pasireiškia sutrikusia sąmonės būkle, židininiais traukuliais, neretai atspariais gydymui, ir hemiplegija. Antikūnai prieš tymų virusą poūmio encefalito metu likvoro aptinkami 50 % ligos atvejų. Ligos prognozė yra itin bloga – mirštamumas siekia 76 %, o neurologinis deficitas, kai kurių autorių duomenimis, pasireiškia visiems išgyvenusiems ligoniams [32]. Ketvirtasis pažeidimo tipas – poūmis sklerozuojantis panencefalitas (SSPE) (angl. *sclerosing subacute panencephalitis*), kuris dažniausiai išsivysto praėjus 4–8 metams po pirminės infekcijos. Svarbiausias rizikos faktorius SSPE išsivystyti – iki antrųjų gyvenimo metų persirgta tymų infekcija. SSPE būdinga klatinga klinikinė eiga: vos pastebimi asmenybės pokyčiai, prastėjantys kognityviniai sugebėjimai ir motorikos sutrikimai, kartais – traukuliai. Šie simptomai lėtai progresuoja iki sunkaus sąmonės sutrikimo, vėliau ištinka koma ir mirtis [8]. SSPE metu MRT vaizduose gali būti matoma židininė leukodistrofija ir difuzinė žievinė atrofija [30]. Tymų viruso sukeltų encefalitų (išskyrus ūmų poinfekcinį encefalomielitą) diagnozė patvirtinama likvoro nustatčius antikūnus prieš tymų virusą arba PGR metodu aptikus tymų RNR [8].

Progresuojanti multifokalinė leukoencefalopatija (PML) – tai John Cunningham viruso (JCV) reaktyvacijos sąlygota oportunistinė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos infekcija [33]. JCV aprašomam ligoniui mažai tikėtina, esant teigiamam atsakui į gydymą antibiotikais, tačiau PML galima būtų įtarti nesant gydymo efekto. Užsikrėtusių JCV skaičius Europoje svyruoja nuo 48,8 iki 69,5 % [34]. JCV imunosupresinių ligonių galvos smegenyse infekuoja oligodendrocitus bei astrocitus, pažeidžia baltąją medžiagą, daug rečiau – pilkąją [33]. PML kliniškai pasireiškia motorinių ir sensorinių funkcijų, regos ir kalbos sutrikimais. Išplitus požieviniam pažeidimui, gali atsirasti elgesio pokyčių, kognityvinių ir psichiatrinų sutrikimų, kurie dažniausiai išsivysto kartu su motorine ar sensorine disfunkcija [35]. PML infekcija dažnai pasireiškia galvos skausmu, eisenos sutrikimais, iki 20 % atvejų – traukuliais, tačiau karščiavimas nėra būdingas PML simptomas [35, 36]. MRT vaizduose dažnai stebimi didesni nei 3 cm dauginiai susiliejęs požieviniai ar jukstakortikaliniai židiniai, dažniausiai pažeidžiama kaktinė skiltis ir parietooccipitalinė sritis, labai retai – žievė. PML metu likvoro gliukozės koncentracija atitinka normą, dažniausiai nustatomas normalus leukocitų skaičius, retai – vidutiniškai padidėjęs [37]. Jei likvoro JCV PGR yra neigiamas, diagnozė patvirtinama atliekant smegenų biopsiją ir histologinį bei molekulinį biopato ištyrimą [8, 21].

Prancūzijos multicentrinio perspektyvinio tyrimo duomenimis, *M. tuberculosis* yra dažniausias bakterinio encefalito (meningoencefalito) sukėlėjas [4]. CNS infekcija yra sunkiausia ekstrapulmoninė tuberkuliozės išraiška, susijusi

su dideliu mirštamumu ir sunkiais liekamaisiais neurologiniais reiškiniais. Nors tuberkuliozinis encefalitas yra vienas dažniausių bakterinių encefalitų, literatūroje trūksta duomenų apie šio patogeno sukeltą galvos smegenų pažeidimą. Viename iš aprašytų *M. tuberculosis* sukkelto encefalito tyrimų, infekcija atvykimo į ligoninę metu dažniausiai pasireiškė dezorientacija, dizartrijs ir kitais židininiais neurologiniais simptomais. Tik 20 % ligonių buvo stebimi kvėpavimo takų pažeidimo simptomai. Visiems ligoniams likvoro nustatytas padidėjęs baltymo kiekis (mediana – 2,1 g/l), pleocitozė (mediana – 150 ląstelių/mm³), o 89 % ligonių – sumažėjęs gliukozės kiekio likvoro ir kraujyje santykis [4, 38]. Neuroinvasinės tuberkuliozės diagnozei patvirtinti naudojama Gramo būdu dažyto likvoro preparato mikroskopija ir likvoro pasėlis [8].

L. monocytogenes yra antras pagal dažnį bakterinio encefalito sukėlėjas. *L. monocytogenes* sukeltas encefalitas yra susijęs su dideliu mirštamumu, ypač ligoniams, turintiems keletą sunkių gretutinių ligų. Didžiausia rizika neuroinvasinei listeriozei išsivystyti pasižymi vyresnio nei 65 m. amžiaus žmonės (rizika auga didėjant ligonio amžiui), imunosupresiniai ligoniai ir nėščiosios [4]. Naujausiais literatūros duomenimis, net 52 % ligonių, kuriems diagnozuotas *L. monocytogenes* encefalitas, buvo imunosupresuoti, o dažniausia imunosupresijos priežastis – ilgalaikis kortikosteroidų vartojimas (67 %). Dažniausi neurologiniai pažeidimo simptomai, atvykus į ligoninę, buvo: hemiparezė (40 %), smegenėlinė ataksija (39 %), *n. facialis* paralyžius (37 %), eisenos sutrikimai (32 %) ir nistagmas (28 %) [39]. *L. monocytogenes* sukkelto encefalito metu likvoro dažniausiai randamas padidėjęs leukocitų skaičius (mediana – 310 ląstelių/mm³), dominuojant limfocitams, padidėjęs baltymo kiekis (mediana – 2,3 g/l) ir sumažėjusi gliukozės koncentracija (75 % atvejų) [4]. Galvos smegenų MRT vaizduose dažniausiai nustatomi hiperintensiniai židiniai T2 sekoje (81 %), kontrastinės medžiagos kaupimas (60 %) bei židinių kontrasto kaupimas žiedu (46 %). Dažniausia pažeidimų lokalizacija – smegenų kamienas (55 %), supratentorinė baltoji medžiaga (25 %) ir smegenėlių pusrutuliai (20 %) [39]. Encefalito diagnozė patvirtinama nustatčius *L. monocytogenes* augimą likvoro pasėlyje [8]. Nors aprašomam ligoniui diagnozuotas bakterinis meningoencefalitas, minėti du dažniausi ir kiti bakteriniai sukėlėjai nebuvo nustatyti.

Siekiant, kad infekcinio encefalito diagnozė imunosupresinės būklės ligoniui būtų nustatyta laiku, reikia kruopščiai surinkti anamnezę, išsiaiškinti gretutines ligas, vartojamus vaistus. Aprašytas ligonis sirgo mielomine liga, į kurios gydymo protokolą buvo įtraukti ciklofosfamidai, talidomidai ir deksametazonai – vaistai, pasižymintys sisteminiu imunosupresiniu poveikiu. Verta pabrėžti, kad CNS infekcijų išsivystymo rizika skiriasi taikant sisteminių imunosupresinių ir imunomoduliacinių gydymą. Pastarasis yra susijęs su mažesne rizika, nes gydymo taikinyne yra ne visa imuninė sistema, o tik vienas ar keli imuninės sistemos komponentai [40]. Ūmiai išsivysčiusi židininė neurologinė simptomatika be karščiavimo ir meninginės simptomatikos gali imituoti ūmų galvos smegenų kraujotakos sutri-

kimą. Mūsų aprašytu atveju ligonis pateko į insulto centrą, kuriame insulto specialistas diagnozavo galvos smegenų insultą. Tolimesnė ligos eiga ir atlikti tyrimai leido paneigti insulto diagnozę ir nustatyti bakterinį meningoencefalitą. Klinikistui vertėtų prisiminti diferencinės diagnostikos aspektus, nes neuroinfekcijos klinika, imunosupresijos atveju, gali būti netipinė. Nuodugnus somatinis ligonio ištyrimas, esant infekcijos požymių už CNS ribų, tokių kaip bėrimo elementai odoje, gali praversti susiaurinant tikėtinų ligos sukėlėjų sąrašą. Vis dėlto ekstrakerebrinių infekcijos požymių, galinčių padėti susiaurinti diferencinę diagnostiką, aprašytam ligoniui stebėta nebuvo, o po plataus ligonio ištyrimo ligos sukėlėjas išliko neaiškus.

Teisingas neurologinės būklės įvertinimas, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų interpretavimas imunosupresijos metu yra didelis iššūkis gydytojui. Esant imunosupresinei organizmo būklei, mažėja ląstelinis ir humoralinis imuninis atsakas į puolančius patogenus, dėl to sumažėja dalies laboratorinių tyrimų jautrumas, pavyzdžiui, infekcinio encefalito metu kraujyje esant leukocitopenijai, likvoro pleocitozės gali ir nebūti. Dėl tos pačios priežasties pakinta ir patologinio proceso išraiška radiologiniuose galvos smegenų vaizduose. Infekcijos pažeistos smegenų dalys gali imituoti insulto vaizdą ar suklaidinti gydytoją, vertinantį smegenyse matomų pažeidimo židinių atsiradimo laiką. Tyrimų interpretavimą gali apsunkinti ir ligonio vartojami vaistai ar patirti traukulių priepuoliai: gydymas kortikosteroidais sumažina vaizdiniuose tyrimuose naudojamų kontrastinių medžiagų efektyvumą, o po keleto traukulių epizodų MRT FLAIR sekoje gali būti matomi kliniškai nereikšmingi, tačiau klaidinantys smegenų parenchimos pakitimo židiniai. Verta pabrėžti ir tai, kad imunosupresiniams ligoniams padidėjusio intrakranijinio spaudimo požymiai neretai yra kur kas silpniau išreikšti, todėl prieš juosmeninę punkciją GSKT yra rekomenduojama visiems imunosupresiniams ligoniams [5].

GYDYMAS

Kadangi HSV yra dažniausias infekcinio encefalito sukėlėjas, o uždelsta gydymo pradžia yra susijusi su blogesne neurologine ir išgyvenimo prognoze, rekomenduojama pradėti priešvirusinį gydymą intraveniniu acikloviru (10 mg/kg kas 8 val.) visiems ligoniams, kuriems pasireiškia encefalito simptomai ir atlikta juosmeninė punkcija, nelaukiant likvoro PGR tyrimo atsakymo [8, 41]. PGR tyrimas dažniausiai atliekamas per 24 valandas nuo simptomų pradžios, tačiau, atliekant PGR labai ankstyvoje ligos stadijoje, HSV DNR kartais neaptinkama. Nepaisant neigiamo PGR tyrimo, esant būdingai HSV encefalito klinikai ir vaizdiniais tyrimams, gydymas acikloviru turėtų būti tęsiamas, o juosmeninė punkcija ir likvoro PGR tyrimas pakartoti ketvirtą ligos dieną [42, 43]. Standartinė HSV encefalito gydymo acikloviru trukmė yra 14–21 diena, tačiau imunosupresiniams ligoniams gydymą galima tęsti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir laboratorinius duomenis [26, 42]. Nors literatūroje yra duomenų, kad korti-

kosteroidai gali būti susiję su didesniu išgyvenamumu, vis dėlto jų skyrimas HSV encefalito metu išlieka prieštaringas dėl randomizuotų klinikinių tyrimų trūkumo. VZV sukeltas encefalitas, kaip ir HSV encefalitas, gydomas intraveniniu acikloviru 10 mg/kg kas 8 val. Nėra sutarimo dėl optimalios gydymo trukmės. Rekomenduojama gydyti 10–14 dienų [42].

CMV sukeltą encefalitą, patvirtinus diagnozę PGR tyrimu, rekomenduojama gydyti foskarneto (90 mg/kg infuzija kas 12 val.) ir gancikloviro (5 mg/kg infuzija kas 12 val.) deriniu [44]. CMV encefalito gydymas šiuo deriniu yra efektyvesnis nei foskarneto ar gancikloviro skyrimas atskirai, tačiau svarbu pabrėžti, kad toks gydymas pasižymi dideliu toksiškumu, taip pat trūksta klinikinių tyrimų CMV encefalito gydymo efektyvumui įrodyti [25, 26].

Patvirtinto gydymo HHV-6 infekcijai nėra. Šiuo metu gydymo metodai remiasi mažo įrodymo lygio atvejų aprašymais ir juose vartotais vaistais: gancikloviru, foskarnetu, cidofoviru ir brincidofoviru. Limbinį encefalitą siūloma gydyti gancikloviro infuzija, kurio pradinė dozė – 5 mg/kg kas 12 val., palaikomoji – 5 mg/kg/d., arba foskarneto infuzija, kurio pradinė dozė – 60 mg/kg kas 8 val., palaikomoji – 90–120 mg/kg/d.; gydymas tęsiamas 14–21 dieną, tačiau gali būti ir pratęstas, atsižvelgiant į klinikinį atsaką bei laboratorinius duomenis [26]. Literatūros duomenimis, didėja HHV-6 atsparumas ganciklovirui. Esant neefektyviam gydymui gancikloviru, rekomenduojama HHV-6 sukeltą encefalitą gydyti foskarnetu [26, 45].

Efektyvaus gydymo tymų sukeltam encefalitui nėra. Literatūroje aprašomi klinikiniai atvejai, kai imunosupresiniams ligoniams skyrus intraveninio ribavirino stebėta trumpesnė ligos eiga ir geresnė ligos išėitytis, tačiau patikimų įrodymų šio gydymo efektyvumui patvirtinti dar trūksta. Skyrus gydymą ribavirinu, rekomenduojama gydymo trukmė – 2–3 savaitės [8]. Aprašyti pavieniai SSPE gydymo atvejai, skiriant ribaviriną intraventrikuliariai. Viena tokių tyrimų klinikinis pagerėjimas stebėtas keturiems iš penkių aprašytų ligonių, tačiau svarbu pabrėžti, kad reikalingi tolimesni tokio gydymo efektyvumo ir saugumo tyrimai [46].

Specifinio PML gydymo kol kas nėra, tačiau naujaujoje literatūroje aprašomas pirmasis sėkmingas onkohematologinio ligonio gydymas nivolumabu – užprogramuotos ląstelės žūties baltymo 1 inhibitoriumi (angl. *programmed cell death protein-1 inhibitor*). Išgijimas patvirtintas smegenų biopsija [47]. Įtakos geresnei neurologinei ir išgyvenimo prognozei turi imunosupresijos lygio mažinimas, keičiant imunosupresinių vaistų dozę (mažinant ar nutraukiant) ar skiriant antiretrovirusinį gydymą iki tol jo negavusiems ŽIV ligoniams [48].

Uždelstas neuroinvazinės tuberkuliozės gydymas yra susijęs su padidėjusiu mirštamumu ir blogesnėmis neurologinėmis išėitimis, ypač senyvo amžiaus ligonių ir ligonių su hidrocefalija bei smegenų išemija grupėse [21, 49]. Dėl lėto *M. tuberculosis* augimo pasėliuose ir mažo greitųjų diagnostinių testų jautrumo, empirinę terapiją siūloma pradėti visiems ligoniams, kurių klinikiniai požymiai ir simptomai bei likvoro tyrimas atitinka galimą tuberkuliozės

2 lentelė. Infekcinių encefalitų diagnostikos ir gydymo apibendrinimas

Infekcinio encefalito sukėlėjas	Diagnostika	Gydymas
<i>Herpes simplex</i>	DNR nustatymas likvoro (PGR).	Acikloviras 10 mg/kg kas 8 val., į veną 14–21 d., esant poreikiui, gydymo trukmę rekomenduojama pratęsti.
<i>Varicella zoster</i>	DNR nustatymas likvoro (PGR), anti-VZV IgM antikūnų nustatymas likvoro.	Acikloviras 10 mg/kg kas 8 val., į veną. Nėra sutarimo dėl optimalios gydymo trukmės. Rekomenduojama gydyti 10–14 d.
<i>Human herpes virus-6</i>	DNR nustatymas likvoro (PGR), DNR kopijų skaičiaus nustatymas kraujo serume (PGR). • Gydymas skiriamas ir DNR nustatymas likvoro laikomas reikšmingu, kai DNR kopijų skaičius kraujyje – $<6,0 \log^{10}/ml$.	Patvirtinto gydymo nėra. Limbiniam encefalitui gydyti gali būti naudojama gancikloviro infuzija, pradinė dozė – 5 mg/kg kas 12 val., palaikomoji – 5 mg/kg/p. ARBA foskarneto infuzija, pradinė dozė – 60 mg/kg kas 8 val., palaikomoji – 90–120 mg/kg/d. Gydymo trukmė – 14–21 diena.
Citomegalo virusas	DNR nustatymas likvoro (PGR).	Patvirtinto gydymo nėra. Foskarneto (90 mg/kg infuzija kas 12 val.) ir gancikloviro (5 mg/kg infuzija kas 12 val.) derinys.
John Cunningham virusas	DNR nustatymas likvoro (PGR), retais atvejais – smegenų biopsija.	Patvirtinto gydymo nėra. Įtakos geresnei neurologinei ir išgyvenimo prognozei turi imunosupresijos lygio mažinimas, keičiant imunosupresinių vaistų dozę (mažinant ar nutraukiant) ar skiriant antiretrovirusinį gydymą iki tol jo negavusiems ŽIV ligoniams.
Tymai	RNR nustatymas likvoro (PGR), IgM antikūnų prieš tymų virusą nustatymas likvoro. • Metodai netinka ūmiam poinfekciniam encefalomielitui nustatyti.	Patvirtinto gydymo nėra. Ūmiam inkluzinių kūnelių encefalitui gydyti gali būti naudojamas intraveninis ribavirinas. Gydymo trukmė – 2–3 savaitės.
<i>M. tuberculosis</i>	Likvoro mikroskopija ir likvoro pasėlis.	Encefalitas gydomas keturių vaistų deriniu 2 mėnesius: izoniazidu – 5 mg/kg/d, rifampicinu – 10 mg/kg/d, pirazinamidu – 30 mg/kg/d (maksimali dozė – 2 g) ir etambutoliu – 20 mg/kg/d. Praėjus dviem mėnesiams po gydymo keturių vaistų deriniu, gydymas tęsiamas rifampicino ir izoniazido deriniu dar 7–10 mėnesių.
<i>L. monocytogenes</i>	Likvoro ir kraujo pasėlis.	Amoksicilinas 200 mg/kg/d, 21 d. ir gentamicinas 5–6 mg/kg/d pirmas penkias dienas.

diagnozė, nelaukiant laboratorinio ligos sukėlėjo patvirtinimo [42]. *M. tuberculosis* sukeltas encefalitas gydomas keturių vaistų deriniu 2 mėnesius: izoniazidu – 5 mg/kg/d, rifampicinu – 10 mg/kg/d, pirazinamidu – 30 mg/kg/d (maksimali dozė – 2 g) ir etambutoliu – 20 mg/kg/d. Praėjus dviem mėnesiams po gydymo keturių vaistų deriniu, gydymas tęsiamas rifampicino ir izoniazido deriniu dar 7–10 mėnesių. Taip pat neuroinvasinės tuberkuliozės metu suaugusiems 4 savaites rekomenduojama papildomai skirti 0,4 mg/kg/d deksametazono, kurio dozė mažinama per dar 4 savaites [50].

Nustatyta, kad netinkama pradinė antibiotikų terapija neuroinvasinės listeriozės metu yra nepriklausomas mirštamumą didinantis rizikos veiksnys, todėl ankstyva diagnostika ir tinkamų antimikrobinių vaistų skyrimas, sergant *L. monocytogenes* sukeltu encefalitu, yra ypač svarbūs [51]. Mokslinėje literatūroje duomenys apie amoksicilino ir gentamicino derinio pranašumą, gydant neuroinvasinę listeriozę, yra prieštaringi. Nors šie antibiotikai veikia sinergistiškai, dažniausiai nėra stebimas reikšmingas antibiotikų derinio pranašumas, lyginant su amoksicilino monoterapija [42]. Nepaisant to, rekomenduojama skirti 2 g pradinę amoksicilino infuziją per 30 min., toliau tęsiant

amoksiciliną 200 mg/kg/d, dozę padalinant į 4–6 intravenines infuzijas (gydymo trukmė – 21 d.), kartu skiriant intraveninę gentamicino infuziją 5–6 mg/kg/d (gydymo trukmė – 5 d.) [8, 42]. Jei ligonis yra alergiškas beta laktaminiams antibiotikams, rekomenduojama ligonį gydyti kotrimoksazoliu 21 dieną [42].

IŠVADOS

1. Imunosupresinių būklių atveju infekcinio encefalito diagnostika yra sudėtinga dėl netipinės klinikos ir silpnai išreikštų laboratorinių bei instrumentinių tyrimų pokyčių.
2. Meningoencefalitas imunosupresiniams ligoniams gali pasireikšti insultui būdinga klinika – ūmia židinine neurologine simptomatika be karščiavimo ar meninginių simptomų.
3. Laiku diagnozavus bakterinį meningoencefalitą ir skubiai paskyrus intensyvų gydymą antibiotikais, imunosupresinės būklės ligonis gali pasveikti be liekamųjų reiškinių.

Literatūra

1. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet* 2019; 393: 702–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32526-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32526-1)
2. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000–2010. *PLoS One* 2014; 9: e104169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104169>
3. Granerod J, Cousens S, Davies NWS, et al. New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1455–62. <https://doi.org/10.3201/eid1909.130064>
4. Mailles A, Stahl J-P. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1838–47. <https://doi.org/10.1086/648419>
5. Pruitt AA. Central nervous system infections complicating immunosuppression and transplantation. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2018; 24: 1370–96. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000653>
6. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome. *Neurology* 2015; 84: 359–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001190>
7. Saylor D, Thakur K, Venkatesan A. Acute encephalitis in the immunocompromised individual. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 330–6. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000175>
8. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303–27. <https://doi.org/10.1086/589747>
9. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114–28. <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
10. Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, et al. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 849–52. <https://doi.org/10.1093/cid/cit376>
11. Tan IL, McArthur JC, Venkatesan A, et al. Atypical manifestations and poor outcome of herpes simplex encephalitis in the immunocompromised. *Neurology* 2012; 79: 2125–32. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182752ceb>
12. Graber JJ, Rosenblum MK, Deangelis LM. Herpes simplex encephalitis in patients with cancer. *J Neurooncol* 2011; 105: 415–21. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0609-2>
13. Schiff D, Rosenblum MK. Herpes simplex encephalitis (HSE) and the immunocompromised: a clinical and autopsy study of HSE in the settings of cancer and human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Hum Pathol* 1998; 29: 215–22. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(98\)90038-7](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(98)90038-7)
14. Jakob NJ, Lenhard T, Schnitzler P, et al. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. *Crit Care Med* 2012; 40: 1304–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182374a34>
15. Meyding-Lamadé U, Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 279–96. <https://doi.org/10.1177/1756285612456234>
16. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: S95–107. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.030>
17. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400–11. <https://doi.org/10.1002/art.20217>
18. Nabi S, Kahlon P, Goggins M, et al. VZV encephalitis following successful treatment of CMV infection in a patient with kidney transplant. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014206655. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206655>
19. König C, Kleber M, Reinhardt H, et al. Incidence, risk factors, and implemented prophylaxis of varicella zoster virus infection, including complicated varicella zoster virus and herpes simplex virus infections, in lenalidomide-treated multiple myeloma patients. *Ann Hematol* 2014; 93: 479–84. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1951-6>
20. Nagel MA, Jones D, Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: the expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2017; 308: 112–7. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.014>
21. Fillatre P, Crabol Y, Morand P, et al. Infectious encephalitis: management without etiological diagnosis 48 hours after onset. *Med Mal Infect* 2017; 47: 236–51. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.004>
22. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al. Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 577–87. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00008>
23. Goerig NL, Frey B, Korn K, et al. Frequent occurrence of therapeutically reversible CMV-associated encephalopathy during radiotherapy of the brain. *Neuro Oncol* 2016; 18: 1664–72. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov120>
24. Goerig N, Semrau S, Frey B, et al. Clinically significant CMV (re)activation during or after radiotherapy/chemotherapy of the brain. *Strahlentherapie und Onkol* 2016; 192: 489–97. <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0987-7>
25. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x>
26. Baldwin KJ, Cummings CL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2018; 24: 1349–69. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000661>
27. Ward KN, Hoe NL, Thiruchelvam AD, et al. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1298–304. <https://doi.org/10.1128/JCM.02115-06>
28. Hosoya M. Measles encephalitis: direct viral invasion or autoimmune-mediated inflammation? *Intern Med* 2006; 45: 841–2. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.0161>
29. Ota MO, Moss WJ, Griffin DE. Emerging diseases: measles. *J Neurovirool* 2005; 11: 447–54. <https://doi.org/10.1080/13550280591002441>
30. Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 107–14. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.003>

31. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004; 189: S4–16. <https://doi.org/10.1086/377712>
32. Baldoli A, Dargère S, Cardineau E, et al. Measles inclusion-body encephalitis (MIBE) in a immunocompromised patient. *J Clin Virol* 2016; 81: 43–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.016>
33. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2018; 152: 127–37. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00010-4>
34. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* 2014; 21: 299–304. <https://doi.org/10.1111/ene.12304>
35. Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4: 59–68. <https://doi.org/10.3109/13550289809113482>
36. Lima MA, Drislane FW, Korallnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2006; 66: 262–4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194227.16696.11>
37. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurology* 2013; 80: 1430–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1>
38. Honnorat E, De Broucker T, Mailles A, et al. Encephalitis due to *Mycobacterium tuberculosis* in France. *Med Mal Infect* 2013; 43: 230–8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.05.003>
39. Arslan F, Ertan G, Emecen AN, et al. Clinical presentation and cranial MRI findings of *Listeria monocytogenes* encephalitis: a literature review of case series. *Neurologist* 2018; 23: 198–203. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000212>
40. Williamson EML, Berger JR. Central nervous system infections with immunomodulatory therapies. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2015; 21: 1577–98. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000245>
41. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012; 64: 347–73. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.014>
42. Goulenok T, Buzelè R, Duval X, et al. Management of adult infectious encephalitis in metropolitan France. *Med Mal Infect* 2017; 47: 206–20. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.006>
43. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 560–4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02735.x>
44. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1–207. <https://doi.org/10.1037/e537722009-001>
45. Baldwin K. Ganciclovir-resistant Human herpesvirus-6 encephalitis in a liver transplant patient: a case report. *J Neurovirol* 2011; 17: 193–5. <https://doi.org/10.1007/s13365-011-0019-4>
46. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4631–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4631-4635.2004>
47. Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol* 2019; 2: 284–7. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00738-x>
48. Bartsch T, Rempe T, Leypoldt F, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol* 2019; 26(4): 566–e41. <https://doi.org/10.1111/ene.13906>
49. Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol* 2012; 7: 1101–16. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.86>
50. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167–87. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.06.011>
51. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection* 2014; 42: 817–27. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0636-y>

M. Jokubaitis, J. Valaikiénė

INFECTIOUS ENCEPHALITIS DIAGNOSIS AND TREATMENT IN IMMUNOSUPRESSED PATIENTS: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Summary

Infectious encephalitis in immunosuppressed patients is a common and urgent condition that requires rapid diagnosis and early treatment. The disease can lead to severe neurological deficit and eventually result in the death of the patient. Usually infectious encephalitis presents with fever, headache, focal neurological deficits, and altered state of consciousness. Immunosuppressed patients pose a great differential diagnostic challenge since clinical symptoms, laboratory findings, and imaging tests are often attenuated and may imitate stroke or other non-infectious diseases. Therefore, infectious meningoencephalitis should be suspected in all immunosuppressed patients with acute focal neurological symptoms, even in the absence of fever and meningeal signs. Accordingly, physician should thoroughly evaluate patient's history, perform detailed physical examination, and carefully interpret test results. Early diagnosis and initiation of appropriate treatment of bacterial meningoencephalitis correlates with better prognosis for the patient. This article describes an atypical clinical case of a bacterial meningoencephalitis with stroke-like symptoms in a patient with multiple myeloma. In addition, the article reviews clinical presentation, diagnostic and treatment recommendations of infectious encephalitis in immunosuppressed patients.

Keywords: neuroinfection, encephalitis, immunosuppression, diagnosis, treatment.

Gauta:
2019 07 05

Priimta spaudai:
2019 07 09