

Paramyksowirusy

Paramyxoviruses

¹ Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Diagnostyki Wirusologicznej Katedry Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji Śląskiej Akademii Medycznej

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UML, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

W pracy omawiamy choroby układu nerwowego wywołane przez wirusy z rodziny *Paramyxoviridae*: świnkę będącą przyczyną zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u dzieci i, w przebiegu AIDS, ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*) oraz odrę. Komplikacje neurologiczne w następstwie zakażenia wirusem odry występują pod postacią ostrego rozsianego zapalenia mózgu (ang. *acute disseminated measles encephalitis*, ADAM), wtrętowego zapalenia mózgu (ang. *measles inclusion body encephalitis*, MIBE), podostrego stwardniającego zapalenia mózgu (ang. *subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) oraz przyzakaźnego zapalenia mózgu (ang. *post-infectious encephalitis*, PIE). Obserwuje się typową sekwencję pojawiania się komplikacji neurologicznych: ostre zapalenie mózgu w przebiegu odry jest zjawiskiem rzadkim, natomiast pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym i zmiany w EEG są częste. PIE pojawia się w 7-14 dni po infekcji, MIBE – w 1-9 miesięcy, a SSPE – po upływie trzech, a nawet kilkunastu lat. Na odrębne omówienie zasługuje odrowe zapalenie mózgu w przebiegu AIDS.

SŁOWA KLUCZOWE: paramyksowirusy, odra, świnka, podostre stwardniające zapalenie mózgu, neuropatologia

Summary

We review here syndromes caused by viruses belonging to *Paramyxoviridae* family: mumps causing meningoencephalitis and, rarely, ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*) and measles. Neurological sequelae in the cause of measles comprise acute disseminated measles encephalitis (ADAM), measles inclusion-body encephalitis (MIBE), subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) and post-infectious encephalitis (PIE). The sequence of those encephalitides following measles infection is as follows: acute measles encephalitis comes first, follows by MIBE (1-9 months) and SSPE (3-15 years). The measles encephalitis in the course of HIV infection is a separate phenomenon.

KEY WORDS: paramyxoviruses, mumps, measles, subacute sclerosing panencephalitis, neuropathology

WIRUSY RNA – JEDNONICIOWY RNA
O UJEMNEJ POLARNOŚCI [(-)ssRNA]

Rząd: *Mononegavirales*

Rodzina: *Paramyxoviridae*

Podrodzina: *Paramyxovirinae*

Rodzaj: *Morbillivirus*

Gatunek: *Measles virus* (MEV) – wirus

odry

Rodzaj: *Rubulavirus*

Gatunek: *Mumps virus* (MuV) – zwyczajowo wirus nagminnego zapalenia ślinianek przyusznych (wirus świnki)

Dwa wirusy zwierząt: *Nipah virus* i *Hendra virus* stanowią nową grupę wysoko patogennych paramyksowirusów. Ich identyfikacji dokonano w 1998 roku w Malezji i Singapurze po wybuchu ostrej epidemii encefalopatii^(1,2).

ŚWINKA

Wstęp. Angielski termin *mumps* pochodzi od staroangielskiego czasownika oznaczającego „wykrzywić się” lub „szczyrzyć zęby”⁽³⁾. Pierwszym, który opisał objawy neurologiczne w śwince, był XVIII-wieczny lekarz Hamilton. Świnka jest chorobą wywołaną przez paramyksowirus; powikłania neurologiczne, o zróżnicowanym nasileniu, są względnie częste, najczęściej występuje zapalenie opon i mózgu.

Epidemiologia. Świnka jest chorobą dzieci w wieku szkolnym; większość przypadków występuje pomiędzy 4. a 7. rokiem życia. Zakażenie jest powszechne, ponad 90% populacji staje się seropozytywne do około 15. roku życia. Okres inkubacji wynosi 2-3 tygodni. Klinicznie świnka manifestuje się zwykle bólem głowy, niewielką gorączką, złym samopoczuciem i w około 50% przypadków – bolesnym powiększeniem ślinianek przyusznych, rzadziej podszczękowych lub podjęzykowych. Świnka jest jedną z najczęstszych przyczyn zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u nieszczepionych osób. W przebiegu świnki powikłania neurologiczne występują w 1-70% przypadków, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym pojawia się w 10-60% przypadków, ale jedynie 50% przypadków z pleocytozą wykazuje objawy kliniczne. U około 10% chorych rozwija się aseptyczne zapalenie opon. Z kolei u około 50% chorych z zapaleniem opon brak jest cech zapalenia przyusznic. Powikłania neurologiczne są częstsze u chłopców (4:1). Częstym powikłaniem systemowym jest zapalenie jąder, rzadziej trzustki i jajników.

Wprowadzenie szczepień ochronnych zdecydowanie zmniejszyło zachorowalność na świnkę i częstość powikłań.

Badania neuropatologiczne. W aseptycznym zapaleniu opon pojawiają się jedynie skąpe nacieki limfocytarne w przestrzeniach okołonaczyniowych i splocie naczyniówkowym. W przypadku ostrego zapalenia mózgu zmiany są całkowicie nieswoiste – makroskopowo widoczny jest jedynie obrzęk mózgu, mikroskopowo obserwuje się nacieki zapalne z komórek jednojądrowych w oponach i wokół naczyń, astrocytozę oraz ogniska demielinizacji, co sugeruje przynajmniej częściowy udział patomechanizmu immunologicznego. W 1/1000 przypadków rozwija się typowe ostre rozsiane zapalenie mózgu (ang. *acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), którego obraz neuropatologiczny jest podobny do ostrego rozsianego zapalenia mózgu spowodowanego przez wirus odry. Widoczne są ogniska demielinizacji wokół naczyń, rozplem mikrogleju oraz nacieki zapalne, w których dominują makrofagi często zawierające sfagocytowane fragmenty mieliny. W eksperymentalnej śwince u chomików w wyniku zapalenia wyściółki rozwija się wodogłowie; u człowieka obserwuje się ziarniste zapalenie wyściółki (ang. *granular ependymitis*) oraz zwężenie wodociągu mózgu po roku-dwóch latach od przechorowania świnki.

Objawy kliniczne. Aseptyczne zapalenie opon przebiega typowo i zwykle łagodnie. Gorączka jest wysoka (do 40°C) i trwa kilka dni, cała choroba trwa zwykle 7-10 dni. Objawy **zapalenia mózgu** są całkowicie nieswoiste, częste są natomiast drgawki. Śmiertelność z powodu zapalenia mózgu jest niska, rzędu 2%; wyższa jest u dorosłych. Innymi objawami zakażenia wirusem świnki są porażenia nerwów czaszkowych, przede wszystkim okoruchowych i twarzowego, ataksja, zapalenie rdzenia i zapalenie korzeni nerwowych. Opisywano głuchotę.

Badania laboratoryjne. Płyn mózgowo-rdzeniowy wykazuje zwiększoną pleocytozę jednojądrową, ale odnotowuje się także niewielki odsetek neutrofilów; leukocyty z jądrem podzielonym przeważają u około 5% chorych. Liczba komórek wynosi zwykle 200-600/mm³, ale odnotowano nawet > 1000 komórek/mm³. Poziom białka jest prawidłowy w około 50% przypadków lub podwyższony (< 100 mg/dl), poziom cukru jest zwykle prawidłowy lub nieznacznie obniżony.

Leczenie. Wspomagające.

WIRUS ODRY

Wstęp. Pierwszym, który odróżnił odrę od ospy prawdziwej, był prawdopodobnie Abu Becr, arabski lekarz żyjący w IX wieku n.e.⁽⁴⁾ Nazwa *morbilli* oznaczała po włosku „małą chorobę” w odróżnieniu od dżumy (*il morbo*). Obecnie, pomimo istnienia skutecznej szczepionki, odra jest jedną z najpoważniejszych przyczyn śmiertelności dzieci, zwłaszcza w krajach słabo rozwiniętych. Wprowadzenie wirusa odry do populacji Nowego Świata przyczyniło się do śmierci ponad 50 milionów ludzi. Na przykład w bardziej współczesnych czasach odra w populacji wysp Fiji spowodowała śmiertelność rzędu 30%⁽⁴⁾. Pierwszy przypadek podrowego zapalenia mózgu opisał Lucas w 1790 roku. SSPE zostało opisane przez Dawsona w 1933 roku⁽⁵⁾.

Czynnikiem etiologicznym wszystkich wymienionych chorób jest wirus odry. Komplikacje neurologiczne w następstwie zakażenia wirusem odry występują pod postacią **ostrego rozsianego zapalenia mózgu** (ang. *acute disseminated measles encephalitis*, ADAM), **wtrętowego zapalenia mózgu** (ang. *measles-inclusion body encephalitis*, MIBE), **podostrego stwardniającego zapalenia mózgu** (ang. *subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) oraz **pryzakażnego zapalenia mózgu** (ang. *post-infection encephalitis*, PIE). Obserwuje się typową sekwencję pojawiania się komplikacji neurologicznych: ostre zapalenie mózgu w przebiegu odry jest zjawiskiem rzadkim, natomiast pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym i zmiany w EEG są częste. PIE pojawia się w 7-14 dni po infekcji, MIBE w 1-9 miesięcy, a SSPE w od 3 do kilkunastu lat. Stan immunologiczny chorych jest prawidłowy w PIE i SSPE, natomiast w MIBE występuje zaburzenie odpowiedzi immunologicznej, dlatego choroba ta towarzyszy np. białaczkom lub pojawia się w przebiegu immunosupresji.

**PODOSTRE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE
MÓZGU (ANG. SUBACUTE SCLEROSING
PANENCEPHALITIS, SSPE)**

Przyjmuje się, że pierwszy opis tej choroby należy do Schildera i dotyczy jednego z trzech przypadków, które określił on w roku 1920 jako *sclerosis diffusa cerebri*. U później obserwowanych chorych rozpoznawano *encephalitis inclusiva* lub ang. *inclusion body encephalitis*⁽⁵⁾, *panencephalitis endemica*⁽⁶⁾ i *leukoencephalitis scleroticans subacuta*, LESS⁽⁷⁾. Wszystkie te nazwy opierały się na tych cechach obrazu neuropatologicznego, które kolejnym badaczom wydawały się najbardziej charakterystyczne. Ostatnia, do dziś obowiązująca nazwa *panencephalitis scleroticans subacuta* (ang. *subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) została wprowadzona z początkiem lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku i jest odzwierciedleniem poglądu, że proces obejmuje zarówno struktury szare mózgu, jak i istotę białą.

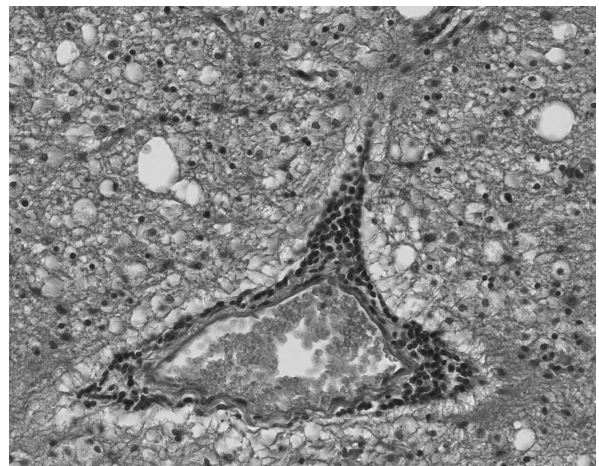
Epidemiologia. Choroba rozwija się w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym i, wyjątkowo, u osób dorosłych. Częściej zapadają chłopcy niż dziewczęta (przybliżony stosunek – 3:2). U ponad 60% chorych SSPE jest poprzedzone wczesnym – przed końcem 3. roku życia – przebiegiem odry. W środowiskach, w których nie prowadzi się systematycznych szczepień przeciwodrowych, zapadalność może dochodzić do 1-2 zachorowań/1 mln. W krajach rozwijających się, o dużej liczbie rodzin wielodzietnych, zapadalność jest szczególnie wysoka, ponieważ istnieją warunki do zakażenia najmłodszego rodzeństwa odrą przyniesioną do domu przez dzieci starsze. Wprowadzenie szczepień przeciwodrowych, szczególnie dwukrotnych – w 13. m-cu i w 6. roku życia – spowodowało w szeregu krajów, m.in. w Polsce, niemal zupełne zniknięcie SSPE. Obecnie spotykane u nas sporadycznie przypadki tej choroby występują z reguły u osób dorosłych, które nigdy nie były szczepione, a odrę przeżyły przed ponad dwudziestu laty.

Badanie neuropatologiczne. Makroskopowo mózgowie wykazuje najczęściej cechy zaniku: poszerzenie rowków kory oraz duże, symetryczne powiększenie układu komorowego. Bardzo charakterystyczną cechą jest wzmocnienie konsystencji mózgu spowodowane rozlaną gęstą włóknistą (stąd określenie *scleroticans* – stwardniające). Zaniku i wzmocnienia spistości mózgu nie obserwuje się jedynie w przypadkach, w których przebieg choroby był ostry, krótki (ok. 10%). Na przekrojach widoczne jest nierówne, szarawe zabarwienie istoty białej.

Mikroskopowo stwierdza się zmiany zapalne, demielinizacyjne i rozplam gleju. Komponentem zapalnym są przede wszystkim gęste nacieki okołonaczyniowe składające się głównie z limfocytów, komórek plazmatycznych (rys. 1) i, w mniejszym stopniu, z makrofagów. Komórki zapalne rozsiane są również zwykle w tkance nerwowej, poza naciekami przynaczyniowymi. Trzeba powiedzieć, że obraz zapalenia utrzymuje się u dotknię-

tych SSPE we wszystkich fazach choroby, nawet w przypadkach przewlekłych trwających niekiedy kilkanaście lat. Charakterystyczną jego cechą jest tu również grudkowy lub rozsiany rozplam komórek mikrogleju. Wykazują one cechy przerostu, a na terenie kory ich pałeczkowate formy tworzą niekiedy gęste „ławice”.

Neurony kory i jąder kresomózgowia wykazują rozległe zaniki oraz zmiany zwyrodnieniowe. W przypadkach, w których choroba trwała kilka lat, spotyka się w neuronach kory hipokampa, w jądrze Meynerta i w podwzgórzku, zwykle ogniskowo, zwyrodnienie neurofibrilarnego typu Alzheimera (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT), identyczne z NFT obserwowanymi w chorobie Alzheimera. Cechą charakterystyczną, choć nie patognomiczną, jest występowanie w jądrach neuronów i komórek oligodendrogleju kwasochłonnych wtrętów o typie Cowdry A. Są one bardzo liczne w przypadkach o przebiegu ostrym (można je znaleźć nawet w komórkach przydanki naczyń) i stają się coraz rzadsze w przewlekłej, późnej fazie choroby. Morfologicznie wtręty te mogą mieć różne cechy: mogą wypełniać całe jądro, spychając chromatynę pod błonę jądrową, bądź zajmować tylko centrum jądra z pozostawieniem wolnej przestrzeni dookoła (tzw. *halo*). Rzadziej spotyka się dwa wtręty w jednym jądrze. Badanie elektronowo-mikroskopowe wykrywa niezmiennie, we wszystkich przypadkach SSPE, szczelne wypełnienie tych inkluzji nukleokapsydami paramyksowirusa odry. Pojedyncze nukleokapsydy można zobaczyć również poza wtrętami, w cytoplazmie neuronów. Obecność wirusa wykrywa się metodami immunohistochemii (rys. 2), hybrydyzacji *in situ* lub reakcją PCR; w mikroskopii elektronowej widzi się gładkie (ang. *smooth*) nukleokapsydy wirusa odry w jądrach, a szorstkie (ang. *fuzzy*) – w cytoplazmie. Należy podkreślić, że mikroskopia elektronowa nie uwidacznia wirusów, a jedynie ich nukleokapsydy. Im czas trwania choroby był krótszy, tym więcej wykrywa się antygenów wirusa. Trzeba tu dodać, że antygeny te można ujawnić nawet w mate-



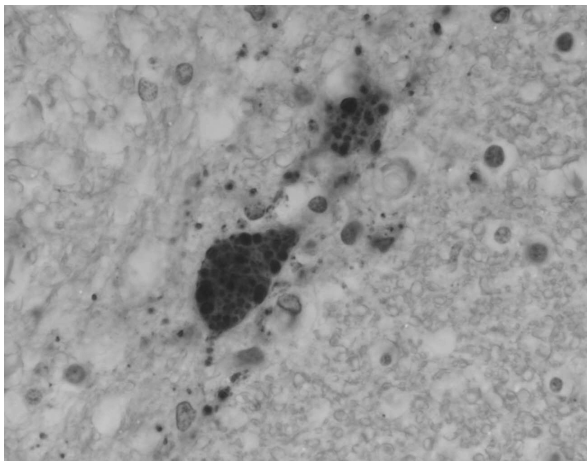
Rys. 1. Okołonaczyniowy nacieki zapalny w przypadku SSPE

riale, który przechowywano w bloczkach parafinowych przez kilkanaście lat.

W przebiegu SSPE dochodzi do rozległej demielinizacji w obrębie istoty białej półkul mózgu. Towarzyszy tym zmianom rozlana astrocytoza komórkowa i włóknista. Najstarsze zmiany są na ogół zlokalizowane w płatach potylicznych i ciemieniowych. Szerzą się one w kierunku płatów czołowych i skroniowych, a w przypadkach o długim przebiegu zajmują pień mózgu i mózdzek. W rdzeniu kręgowym zmian zapalnych nie znajdowano, istnieją tu jednak z reguły objawy wtórnego zaniku długich dróg.

Objawy kliniczne. Choroba ma najczęściej (80%) przebieg podostry, dwu-, trzyletni. Obserwuje się jednak u 10% chorych przebieg ostry kończący się śmiercią po 6-8 tygodniach, a u pozostałych 10% – przebieg przewlekły, kilkunastoletni. Niekiedy występują samoistne remisje. Jabbour i wsp.⁽⁸⁾ zaproponowali rozróżnienie czterech faz tej choroby. Podział ten jest powszechnie zaaprobowany.

- Faza pierwsza cechuje się narastającym otępieniem, zaburzeniami orientacji i zachowania. Niekiedy już w tej fazie pojawiają się zaburzenia widzenia o typie agnozji wzrokowej lub spowodowane zmianami w siatkówce oka, zwykle obustronnymi, o typie *chorioretinitis pigmentosa*. Agnozji wzrokowej towarzyszy często apraksja.
- W fazie drugiej pojawiają się ruchy mimowolne. Obejmują one zwykle kończyny oraz mięśnie twarzy i mają charakter rytmicznych mioklonii. Rzadziej są to ruchy płasawicze lub dystoniczne. Mioklonie są stereotypowe i pojawiają się w stałych odstępach czasu wynoszących od kilku do kilkunastu sekund. W EEG towarzyszą im wyładowania grup fal wysokowoltażowych. W fazie tej nadal narastają zaburzenia funkcji poznawczych.
- W trzeciej fazie choroby pojawiają się niedowłady, a następnie porażenia kończyn. Mają one charakter uszkodzeń typu piramidowego, ale z biegiem



Rys. 2. Antygeny wirusa odry w przypadku SSPE

czasu rozwija się najczęściej również sztywność pozapiramidowa.

- Czwarta faza to okres narastającej kacheksji. Chory ma zaburzenia połykania i umiera z powodu wtórnych infekcji.

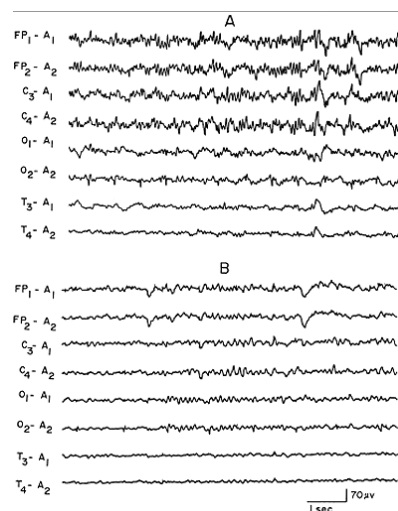
Badania laboratoryjne. Istotne znaczenie ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Znajduje się w nim, obok prawidłowego lub miernie podwyższonego poziomu białka, znaczny wzrost gamma-globulin (>20%). Z reguły można znaleźć cechy ich syntezy intratekalnej z indeksem IgG >0,7. Są obecne również prążki oligoklonalne. Poziomy przeciwciał ciał odrowych są znacznie podwyższone w surowicy (do 1 na kilka tysięcy). Przeciwciała te pojawiają się również w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jako wartości patologiczne traktuje się tu miana wyższe niż 1:8.

Zapis EEG z rytmicznymi wyładowaniami fal wysokowoltażowych (tzw. zapis radermeckerowski – rys. 3)⁽⁹⁾ jest obecny niemal we wszystkich przypadkach, szczególnie w drugiej i niekiedy w trzeciej fazie choroby (wówczas, gdy są obecne wyładowania miokloniczne).

MRI mózgu jest w pierwszych dwu fazach choroby dość charakterystyczny, ponieważ zmiany zapalno-demielinizacyjne – hiperintensywne w sekwencjach T2 i FLAIR – zajmują, mniej lub bardziej symetrycznie obszar płatów potylicznych pomiędzy tylnymi rogami komór bocznych a korą w okolicy szczeliny ostrogowej. W późniejszych fazach choroby widoczna jest już tylko pełna demielinizacja półkul mózgu i jego rozlany zanik⁽¹⁰⁾.

Leczenie. SSPE jest uważane za chorobę, która zawsze kończy się śmiertelnie. W wielu ośrodkach w ciągu kilkudziesięciu lat podejmowano nieskuteczne próby jej leczenia preparatami przeciwwirusowymi (amantadyna, izoprinozyna, gamma-globuliny) – bez rezultatu.

W połowie lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia zastosowano terapię interferonami. Podawano je początko-

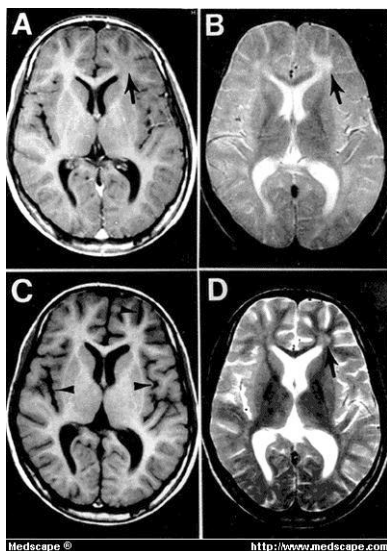


Rys. 3. Typowy zapis EEG z rytmicznymi wyładowaniami fal wysokowoltażowych (tzw. zapis radermeckerowski)

wo (głównie interferon β) do kanału kręgowego drogą powtarzanych nakłuć lędźwiowych. Efekty tego leczenia były nikle, występowały natomiast objawy niepożądane związane z uszkodzeniem rdzenia kręgowego i korzeni rdzeniowych. Najlepsze rezultaty osiąga się, stosując interferon α (naturalny bądź rekombinowany) do układu komorowego mózgu, poprzez rezerwuuar Ommaya lub Rickhama. Interferon podaje się przezskórnie do zbiornika, 2-3 razy w tygodniu, w ilości 1-1,5 m IU. Ilość interferonu użytego do kuracji nie powinna być mniejsza niż 70 milionów IU. Przy wczesnym rozpoczęciu leczenia otrzymuje się wieloletnie (stałe?) zatrzymanie procesu chorobowego. Ten sposób leczenia został wypróbowany z korzystnym efektem w niektórych przypadkach w USA, Japonii, Włoszech, a także w Polsce.

**OSTRE ROZSIANE ZAPALENIE
MÓZGU I RDZENIA
(ANG. ACUTE DISSEMINATED
ENCEPHALOMYELITIS, ADEM)**

ADEM występuje z częstością 1/1000 przypadków odry, zwykle u dzieci poniżej 2. roku życia⁽¹¹⁾. Choroba rozpoczyna się nagłym początkiem gorączki, splątaniem, którym towarzyszą drgawki i różne objawy neu-



Rys. 4. Obraz MRI mózgowia chorego z SSPE. Rys. A i B. Obraz w czasie pierwszej wizyty; C i D. Trzy miesiące później. Panele A i C. Projekcja T1; B i D. Projekcja T2. Początkowo obserwowano zmianę ogniskową w podkorowej istocie białej płata czołowego pod postacią ogniska hipointensywnego w projekcji T1 (A, strzałka), a hiperintensywnego w projekcji T2 (B, strzałka). Po 3 miesiącach zmiana ogniskowa jest mniej zaznaczona (D, strzałka), natomiast obserwowano rozległy zanik korowo-podkorowy z poszerzeniem układu komorowego

rologiczne. U większości chorych występują przetrwałe objawy neurologiczne⁽¹²⁾.

Histopatologicznie jest to ostre wielogniskowe zapalenie z naciekami zapalnymi zgromadzonymi wokół drobnych żył oraz demielinizacją. Uważa się, że jest spowodowane reakcją nadwrażliwości z udziałem limfocytów T. Należy podkreślić, że nawet w odrze przebiegającej bez powikłań neurologicznych obserwuje się pleocytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym i zmiany w EEG⁽¹³⁻¹⁵⁾.

**WTRĘTOWE ZAPALENIE MÓZGU
(ANG. MEASLES INCLUSION
BODY ENCEPHALITIS, MIBE)**

Jak wspomniano, choroba ta rozwija się z 1-9 miesięcy po zakażeniu wirusem odry, zwykle u chorych z zaburzeniem odpowiedzi immunologicznej; częstość wynosi 1/10 przypadków dzieci poddanych immunosupresji. Podobnie jak w SSPE, genom wirusa akumuluje mutacje (białko M, ale także H i F).

Badanie neuropatologiczne. Makroskopowo mózg zwykle nie wykazuje zmian patologicznych, jedynie niekiedy widoczne są ogniska zmniejszenia spoiistości i odbarwienia tkanki. W badaniu mikroskopowym głównie w istocie szarej widoczne są skupienia komórek nerwowych, astrocytów i oligodendrocytów zawierających charakterystyczne jądrowe, rzadziej cytoplazmatyczne, wtręty odrowe. Są to eozynochłonne twory wypełniające całe jądro komórki z pozostawieniem nielicznych grudek chromatyny na obrzeżu. Wtręty cytoplazmatyczne są także eozynochłonne, ale mniej wyraźnie odgraniczone. W nielicznych przypadkach spotyka się komórki wielojądrowe przypominające komórki Warthina-Finkeldeya, które także mogą zawierać ciała wtrętowe. Poza tymi zmianami, które mogą występować w różnych okolicach anatomicznych, mózgowie zwykle nie wykazuje cech patologii. Badanie mikroskopowo-elektronowe pozwala uwidocznienie w ciałach wtrętowych nukleokapsydy wirusa. Antygeny wirusowe dają się wykryć immunohistochemicznie.

Objawy kliniczne. Typowy rumień (ang. *rash*) odrowy może być nieobecny u chorych ze znacznym obniżeniem odpowiedzi immunologicznej. Charakterystyczny jest postępujący zespół neurologiczny (zaburzenia świadomości, senna, drgawki, zwłaszcza ogniskowe i niepoddające się terapii objawy ogniskowe, w tym niedowłady i porażenia, mioklonie) przy nieobecności gorączki. Opisywano retinopatię. Choroba jest praktycznie zawsze śmiertelna.

Rozpoznanie. Może być trudne, zwłaszcza przy braku rumienia. Biopsja mózgu umożliwia wykrycie wirusa (PCR, immunohistochemia, mikroskopia elektronowa). Płyn mózgowo-rdzeniowy zwykle nie wykazuje zmian, ale poziom immunoglobulin bywa podwyższony. Badania obrazowe w początkowej fazie nie wykazują odchyleń od normy, później mogą wystąpić cechy obrzęku lub zaniku mózgu.

Leczenie. Brak; szczepienia przeciw odrze przed pojawieniem się białaczki lub immunosupresji zapobiegają wystąpieniu MIBE.

PRYZYKAZNE ODROWE ZAPALENIE MÓZGU (ANG. POST-INFECTIOUS ENCEPHALITIS, PIE)

Pierwszy przypadek u 23-letniej kobiety opisał angielski lekarz James Lucas w 1790 roku. Chorobę opisywano pod różnymi nazwami (ang. *acute disseminated lub para-infectious encephalitis*). Ostre krwotoczne zapalenie mózgu (ang. *acute haemorrhagic leukoencephalitis* lub *acute haemorrhagic necrotizing encephalitis*) jest bardzo ciężką odmianą PIE. Choroba przypomina do pewnego stopnia eksperymentalne alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia (ang. *experimental allergic encephalomyelitis*, EAE) i jest traktowana jako skutek hiperergicjnej reakcji immunologicznej w stosunku do wirusa odrzy. Hipotezę tę wysunął Koprowski w latach sześćdziesiątych.

Badanie neuropatologiczne. Typowe jest rozlane zapalenie mózgu z obecnością nacieków zapalnych oraz okołozwojnych ognisk demielinizacji; w przypadku krwotocznej odmiany obserwuje się ogniska martwicy krwotocznej. Izolacja wirusa odrzy z mózgu zwykle nie udaje się, a badania mikroskopowo-elektronowe i immunohistochemiczne nie wykazują jego obecności w tkankach mózgu, dlatego uważa się, że PIE jest wynikiem raczej reakcji immunologicznej, a nie wirusowego zakażenia mózgu.

Objawy kliniczne. Przebieg PIE jest typowo jednofazowy, po około 2-7 dniach po przebyciu infekcji odrowej obserwuje się ponowne nasilenie gorączki, któremu towarzyszą drgawki, zaburzenia świadomości i objawy ogniskowe. Choroba trwa 10-20 dni, wykazując tendencję do poprawy; śmiertelność wynosi do 25%, a u znacznego odsetka chorych obserwuje się przetrwałe objawy.

Leczenie. Brak. Stosuje się steroidy, ale randomizowane badania kliniczne nie wykazały wpływu podawania tych leków na przebieg choroby. Szczepienie przeciwodrowe zapobiega wystąpieniu PIE.

ZAKAŻENIE ODROWE W PRZEBIEGU AIDS

Zakażenie wirusem odrzy jako infekcja oportunistyczna jest bardzo rzadkie w przebiegu AIDS. Budka opisał odrowe zapalenie mózgu w przebiegu AIDS u 15-letniego chłopca z hemofilią. Badanie neuropatologiczne wykazało rozlaną glejową astrocytarną i nacieki zapalne, zwłaszcza w międzymózgowiu i śródmózgowiu. Badanie immunohistochemiczne i mikroskopowo-elektronowe wykazało obecność wirusa odrzy⁽¹⁶⁾.

WIRUSY HENDRA I NIPAH

Epidemiologia. W 1994 roku odnotowano epidemię ostrej infekcji układu oddechowego u rasowych koni

w Hendra, Queensland, Australia, a następnie chorobę ludzi mających kontakt z końmi. Wirus jest rozpowszechniony wśród nietoperzy (ang. *fruit bats*) w Australii oraz na Nowej Gwinei. Opisano także podobny wirus (Nipah, od osady Sungai Nipah) na Malajach i w Singapurze, będący w latach 1998-99 przyczyną epidemii u świń, a następnie epidemii zapalenia mózgu u ludzi mających bezpośredni kontakt ze świniami^(2,17,18). Odnotowano około 300 przypadków zapalenia mózgu i ponad 100 zgonów.

Badanie neuropatologiczne. Obydwa wirusy wykazują powinowactwo do komórek śródbłonna naczyń. Mikroskopowo najbardziej uderzającą cechą jest zapalenie drobnych naczyń z maszyną zakrzepicą i ogniskami martwicy. W zajętych naczyniach widoczne są cechy uszkodzenia komórek śródbłonna, martwica i komórki obrzynie. Największe zmiany widoczne są w OUN, gdzie poza cechami zapalenia naczyń pojawiają się cechy niedotlenienia, mikrozawały i niewielkie nacieki limfocytarne. Drugim zajęтым układem, szczególnie w przypadku zakażenia wirusem Nipah, jest układ oddechowy, gdzie powstaje śródmiąższowe zapalenie płuc. Immunohistochemicznie wirus Hendra wykrywa się w śródbłonnkach i komórkach mięśni gładkich naczyń, a także w neuronach. Wirus Nipah jest obecny także w komórkach nabłonka oddechowego^(19,20).

Objawy kliniczne. Objawy prodromalne zakażenia wirusem Hendra to zespół przypominający grypę z gorączką i bólami mięśniowymi, do których dołączają się bóle i zawroty głowy, senność. Zgon następuje w kilka dni później. Opisano 2 śmiertelne przypadki infekcji wirusem Hendra: jeden z nich spowodowany ciężkim zapaleniem mózgu, które nastąpiło po 2 tygodniach od przechorowania łagodnego zapalenia opon, a drugi – spowodowany niewydolnością oddechową⁽²¹⁾.

Infekcja wirusem Nipah manifestuje się początkowo gorączką, bólami mięśni, kaszlem z odpluwaniem, zawrotami głowy oraz wymiotami, a następnie sennością i śpiączką, drgawkami, zniesieniem odruchów głębokich (zajęcie dolnego motoneuronu), objawem Babińskiego oraz objawami ze strony pnia mózgu (opadnięcie powieki, dysfonia i dyzartria, zaburzenia ruchów podniebienia), odcinkowymi miokloniami oraz, niekiedy, zaburzeniami autonomicznymi pod postacią tachykardii, zmian temperatury ciała i ciśnienia krwi o zmiennym nasileniu. U 15% chorych obserwuje się trwałe pozostałości ze strony OUN. W płynie mózgowo-rdzeniowym obserwuje się pleocytozę jednojądrową ($5 \times 10^6/l$), wzmożony poziom białka oraz przeciwciała klasy IgM anti-Nipah. RT-PCR umożliwia amplifikację genomu wirusa. W badaniu MRI w projekcji T2 obserwuje się ogniska o wzmożonym sygnale w podkorowej istocie białej, ciele modzelowatym oraz okołokomorowo. U niektórych chorych obserwowano ogniska w pniu mózgu i wzgórzu. U świń infekcja Nipah objawia się zaburzeniami oddechowymi, nieefektywnym kaszlem oraz ob-

jawami ze strony OUN – drżeniem mięśni oraz agresją (np. gryzieniem krat).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S. i wsp.: *Medical Microbiology*. Wyd. 4, Mosby Publishers, St. Louis 2002.
2. Paton N.I., Leo Y.S., Zaki S.R. i wsp.: Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet* 1999; 354: 1253-1256.
3. Carbone K.M., Wolinsky J.S.: Mumps virus. W: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. i wsp. (red.): *Fields' Virology*. Wyd. 4, vol. I, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1381-1400.
4. Griffin D.E.: Measles virus. W: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. i wsp. (red.): *Fields' Virology*. Wyd. 4, vol. I, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1401-1442.
5. Dawson J.R.: Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis. *Am. J. Pathol.* 1933; 9: 7-16.
6. Pette H., Doring E.: Ueber eine heimliche Panenzephalomyelitis von Charakter der Enzephalitis japonica. *Deutsche Zschr. Nervenkeilk.* 1939; 149: 7-44.
7. Van Bogaert L.: Une leuco-encephalite sclerosante subaigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1945; 8: 101-120.
8. Jabbour J.T., Duenas D.A., Modlin J.: SSPE: clinical staging, course and frequency. *Arch. Neurol.* 1975; 32: 493-502.
9. Radermecker J.: Aspects électroencéphalographiques dans trois cas d'encéphalite subaiguë. *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.* 1949; 49: 222-232.
10. Kulczycki J., Kryst-Widźgowska T., Sobczyk W. i wsp.: Correlation between neurological signs and brain MR images in patients in consecutive stages of SSPE. *Rez. Magnet. Med.* 1994; 2: 7-12.
11. Miller D.L.: Frequency of complications of measles, 1963. Report on a national inquiry by the public health laboratory service in collaboration with The Society of Medical Officers of Health. *Br. Med. J.* 1964; 2: 75-78.
12. Johnson R.T., Griffin D.E., Hirsch R.L. i wsp.: Measles encephalomyelitis – clinical and immunologic studies. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 137-141.
13. Hänninen P., Arstila P., Lang H. i wsp.: Involvement of the central nervous system in acute, uncomplicated measles virus infection. *J. Clin. Microbiol.* 1980; 11: 610-613.
14. Mustafa M.M., Weitman S.D., Winick N.J. i wsp.: Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 16: 654-660.
15. Ojala A.: On changes in the cerebrospinal fluid during measles. *Ann. Med. Intern. Fenn.* 1947; 36: 321-331.
16. Budka H., Urbanits S., Liberski P.P. i wsp.: Subacute measles virus encephalitis: a new and fatal opportunistic infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1996; 46: 586-587.
17. Black P.F., Cronin J.P., Morrissy C.J., Westbury H.A.: Serological examination for evidence of infection with Hendra and Nipah viruses in Queensland piggeries. *Aust. Vet. J.* 2001; 79: 424-426.
18. Chua K.B., Goh K.J., Wong K.T. i wsp.: Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 1999; 354: 1257-1259.
19. Hooper P., Zaki S., Daniels P., Middleton D.: Comparative pathology of the diseases caused by Hendra and Nipah viruses. *Microbes Infect.* 2001; 3: 315-322.
20. Wong K.T., Shieh W.J., Kumar S. i wsp.: Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 2153-2167.
21. Barclay A.J., Paton D.J.: Hendra (equine morbillivirus). *Vet. J.* 2000; 160: 169-176.