

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Znak UK

Znak LF

NEUROINFEKCE V DĚTSKÉM VĚKU

Pavel Kosina

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Pediatrie

Hradec Králové

2009

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Pediatrie na Katedře infekčních nemocí Lékařské fakulty UK a FN v Hradci Králové.

Student: MUDr. Pavel Kosina
(Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN Hradec Králové)

Školitel: doc. MUDr. Václav Dostál
(emeritní přednosta Kliniky infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové)

Oponenti: doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
(I. infekční klinika 2. LF UK a IPVZ, Praha)

doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
(III. klinika infekčních a tropických nemocí I. LF UK a FN Na Bulovce, Praha)

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Obhajoba se koná před Komisí pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Pediatrie, v úterý dne 29. září 2009 od 11:00 hodin, Dětská klinika LF a FN, budova č.18, učebna 4. poschodí, areál FN Hradec Králové

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Pediatrie

OBSAH

1. Souhrn
2. Summary
3. Úvod do problematiky
4. Cíle disertační práce
5. Metodika /Soubor pacientů a použítá metodika/
6. Výsledky
7. Závěry
8. Použitá literatura /výběr/
9. Přehled publikační činnosti autora

SOUHRN

Infekční záněty centrálního nervového systému (CNS) patřily a bohužel nadále patří k onemocněním, které významným způsobem zvyšují mortalitu a morbiditu v dětské populaci ve vyspělých zemích i v zemích třetího světa.

Celkem 133 dětí s diagnózou zánětlivého onemocnění CNS bylo léčeno na Klinice infekčních nemocí Fakultní nemocnice v Hradci Králové v letech 2002 až 2006. Ze sledovaných a získaných dat, která se snaží komplexně postihnout problematiku neuroinfekcí z pohledu klinické praxe, byly popsány jednotlivé sestavy nemocných se snahou zdůraznit nejpodstatnější aspekty diagnostiky a léčby těchto onemocnění. Sledovaný soubor byl rozdělen na 3 základní části: děti hospitalizované s diagnózou bakteriální meningitidy, druhá část je zastoupena dětmi s diagnózou virového zánětu mozku a mozkových blan, analýza třetího souboru zahrnuje zánětlivá postižení CNS boreliové etiologie.

Z celkového počtu 63 dětských pacientů, kteří podle klinického průběhu a laboratorních nálezů byli hospitalizováni s diagnózou bakteriální meningitidy, se u 10 z nich nepodařilo stanovit etiologii onemocnění. Z celkového souboru dětí, které byly hospitalizovány s diagnózou virové meningoencefalitidy, se také u 10 z nich nepodařilo určit etiologické agens a podíl neobjasněných případů dosáhl u této skupiny 27 %. Z uvedených faktů vyplývá, že odhalení virové etiologie neuroinfekce je mnohem obtížnější a i průměrná doba od vzniku prvních příznaků do stanovení diagnózy virového zánětu CNS je výrazně delší než v případě bakteriálních neuroinfekcí a pohybuje se mezi 3,5-5,5 dny. Celkově 33 dětí bylo hospitalizováno s akutní neuroboreliózou. V případě všech neuroinfekcí lze vysledovat určitou sezónnost v závislosti na ročním období. U skupiny neuroborelióz se ukazuje vazba na roční období nejzřetelněji.

Kultivační vyšetření zůstává nadále základní mikrobiologickou metodou, jednoznačným posunem vpřed se ukazuje rozšiřování a zrychlování molekulárně-genetických metod. Léčba je multimodální a zahrnuje podle typu zánětu léčbu antibiotickou, antivirovou, chirurgickou, dále léčbu zaměřenou na ovlivnění imunopatologických procesů probíhajících v CNS a léčbu podpůrnou. Komplikace v průběhu onemocnění resp. i následky zaznamenané v našem souboru pokrývají celé spektrum literárně uváděných možností. Vytvoření spolehlivého obecného diagnostického a léčebného algoritmu pro neuroinfekce v dětském věku se nejeví jako zcela reálné. Nejdůležitější roli hraje uvážlivý, pečlivý a erudovaný přístup lékaře přicházejícího do kontaktu s dítětem v prvních hodinách resp. dnech onemocnění současně se správnou interpretací základních laboratorních vyšetření.

SUMMARY

Central nervous system infections in childhood have been still considered the diseases substantially increasing mortality and morbidity both in developed and developing countries.

133 children with central nervous system infection were treated at the Department of Infectious Diseases of the Faculty Hospital in Hradec Králové from 2002 to 2006. The prospective data analysis was used in order to widely implicit the issue of neuroinfections on the basis of clinical practice. The aim group consisted of three parts: children with bacterial meningitis, children with viral meningoencephalitis and children with neuroborreliosis.

As the 63 patients with bacterial meningitis were concerned in the observed period the unknown etiology of 10 cases was recorded. Among the viral meningoencephalitis (37 overall cases) the rate of unrevealed agents reached 27 %. In terms of the facts is apparent that assessment of etiology of viral neuroinfection has been troublesome – supporting fact is longer period from the initial clinical symptoms to the establishment of diagnosis varying from 3.5 to 5.5 days. Neuroborreliosis was proved in 33 children in the period of study. The onset of particular diseases is partially connected with specific seasons – It is more distinctly determined in the third group (neuroborreliosis).

Among the carried out examinations the cultivation has been still the „gold standard“. Incorporation of continuously advanced and accelerated molecular methods has appeared to be inevitable and has been improving the diagnostic effort.

Variety of presented complications have covered wide spectrum of recorded ones´ in literature. Any effort to create a comprehensive diagnostic algorithm of neuroinfections in childhood seems to be non realistic. The key role is defined by a responsible, precise and erudite approach of first-contact physician as well as the right interpretation of the basic examinations´ results.

ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Infekční záněty CNS patřily a bohužel nadále patří k onemocněním, které významným způsobem zvyšují mortalitu a morbiditu v dětské populaci ve vyspělých zemích i v zemích třetího světa. Lékař vyšetřující dítě s možnou neuroinfekcí má nesmírně obtížnou úlohu, neboť mnohdy, alespoň zpočátku, není v některých případech jednoduché původ obtíží objasnit. Na co nejpřesnějším lékařském úsudku závisí správné rozhodnutí o způsobu léčby a včasnosti jejího zahájení. Nesprávně indikovaná nebo opožděně zahájená antimikrobiální léčba v některých případech poškozuje daného pacienta, neboť zhoršuje vyhlídky na úplné uzdravení bez trvalých následků.

Infekční záněty CNS zahrnují všechna onemocnění nervového systému, při kterých dochází k proniknutí patologického agens přes hematoencefalickou resp. hematolivorovou bariéru. V etiologii dětských neuroinfekcí se uplatňují nejčastěji viry, bakterie, méně často paraziti a mykotické organismy. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba pátrat i po neinfekčních procesech, které imitují záněty CNS – kolagenózy, nádorová onemocnění atd. Průběh onemocnění může být akutní, subakutní nebo chronický – v závislosti na virulenci etiologického agens. U většiny pacientů jsou v klinickém obraze v různé míře zastoupeny tyto příznaky: horečka, bolest hlavy, kvalitativní porucha vědomí a fokální neurologický deficit. Vyjádření klinických projevů onemocnění bývá s určitou pravděpodobností charakteristické pro jednotlivé skupiny nemocí CNS.

V posledních dvaceti letech bylo dosaženo velkého pokroku v objasnění patofyziologie zánětů CNS. Především interakce mezi faktory virulence a obranou hostitele, role cytokinové odpovědi na součásti buněčných stěn bakterií a dále specifická odpověď T lymfocytární populace na virové a parazitární agens. U jednotlivých skupin jsou zásadní odlišnosti.

Pro bakterie je charakteristické, že jejich anatomická stavba a produkce nejrůznějších proteinů usnadňuje kolonizaci dýchacích cest a průnik přes slizniční bariéru. I přes veliký pokrok v poznání patofyziologie zánětů CNS není zcela objasněno, jakým mechanismem pronikají bakterie do CNS. Zřejmé je, že vysoká bakteriémie je zásadní pro rozvoj onemocnění, nikoliv však jediná. Místem průniku patogenů je nejpravděpodobněji oblast chorioideálních plexů, resp. přes endoteliální buňky kapilár, nicméně u některých bakterií se uplatňují i jiné mechanismy. Klíčovou roli v indukcii zánětlivé odpovědi hrají u bakteriálních infekcí CNS nejrůznější komponenty buněčné stěny. Buněčná stěna gramnegativních bakterií obsahuje především lipo-oligosacharid nebo endotoxin, zatímco u grampozitivních bakterií

hraje hlavní roli kyselina teichoová a peptidoglykan. Tyto komponenty vedou k uvolnění prozánětlivých mediátorů v CNS, především interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 TNF, PAF a prostaglandinů. V průběhu posledních let bylo objeveno velké množství dalších mediátorů různou měrou se uplatňujících v patofyziologii postižení CNS při bakteriálních meningitidách (volné kyslíkové radikály, oxid dusnatý, caspase-3, atd.), což potvrzuje obtížné komplexní ovlivnění prozánětlivé aktivity v klinické praxi.

Počátek virové infekce je spojen s kolonizací slizničních povrchů hostitele – nejčastěji se jedná o respirační a gastrointestinální trakt, méně častou je vstupní branou trakt urogenitální. Průnik viru do subarachnoideálního prostoru vede různými mechanismy podle typu viru k interakci a následné infiltraci glie a neuronů s rozvojem imunitní odpovědi, v níž ústřední roli hrají aktivované T lymfocyty.

Infekce CNS vyvolané parazity a mykotickými organismy jsou v porovnání s virovými a bakteriálními záněty poměrně vzácné a až na výjimky postihují pacienty s různě vyjádřeným stupněm imunodeficience – ať již primárním nebo sekundárním. Bránou vstupu bývá nejčastěji respirační, méně často gastrointestinální trakt. Zánětlivá odpověď na tyto patogeny je minimální a k poškození neuronů, glie a ostatních tkání dochází přímým působením etiologického agens.

Snaha o stanovení včasné diagnózy u nemocného s neuroinfekcí má v oboru infektologie své plné opodstatnění jak z hlediska terapeutického, tak i epidemiologického. V prvních hodinách, kdy jsou většinou přítomny jen neurčité celkové příznaky, to bývá zpravidla obtížné. Proto je nesmírně důležité věnovat dostatek času a energie pečlivé anamnéze. V anamnéze nynějšího onemocnění jsou významnými fakty přítomnost horečky, bolesti hlavy, zvracení, porucha vědomí, křeče, světloplachost. Důležitým údajem je i přítomnost respiračního infektu, předchozí ORL nebo neurochirurgické intervence, cíleně pátráme po traumatu hlavy.

Podrobné klinické vyšetření dítěte je dalším nezbytným krokem. Jednotlivé průvodní symptomy u nemocného s infekcí CNS mohou značně usnadnit diagnostické úsilí, byť příznaky jsou izolovaně mnohdy zcela nespecifické a běžné. V rámci diferenciální diagnostiky neuroinfekcí však nabývají na důležitosti. Proto vždy pátráme kromě meningeálního syndromu po sekreci z nosu, výtoku z ucha, zánětlivých změnách horních partií dýchacích cest, zduření uzlin (jak lokalizovaném, tak i generalizovaném), zvětšení sleziny, krvácivých projevech do kůže i sliznic, exantému atd.

U febrilních dětí je zvláště důležité zhodnocení jejich celkového stavu. Rizikové jsou především děti s tzv. toxickým vzhledem, který je charakterizován zejména hyper- či

hypoventilací, letargií, známkami špatné periferní perfuze, cyanózou. Dalšími varovnými signály jsou: odmítání pití, známky těžké dehydratace, krvácivé kožní projevy, výrazná změna chování, vyjádřený meningeální syndrom. Ve snaze odhalit ohrožené děti již v časných fázích byly vytvořeny různé skórovací systémy, zohledňující především útlý dětský věk (např. Yalská observační škála, Rochesterská kritéria atd.). Kromě našich snah o pátrání po příčině onemocnění je nutno monitorovat základní vitální funkce a dle možností nemocnému poskytnout v co nejkratším čase komplexní intenzivní péči na Jednotce intenzivní péče infekčního event. pediatrického pracoviště. Existují také nejrůznější práce snažící se predikovat pravděpodobnost diagnózy bakteriální meningitidy s cílem stanovit opodstatněnost provedení lumbální punkce. V případě neuroinfekcí je pravidlem febrilní stav, více či méně vyjádřený horní a/nebo dolní meningeální syndrom. Nemocní si často stěžují na nauzeu, zvracení, event. světloplachost. Někdy při závažnějším průběhu lze zaznamenat kvantitativní (somnia až koma) nebo kvalitativní poruchu vědomí (od apatie až po agitovanost a verbální i nonverbální agresivitu). Tyto příznaky ale téměř nenacházíme v nejnižších věkových kategoriích. I aseptická meningitida dokáže způsobit alteraci celkového stavu a naopak pacient s purulentní meningitidou může být v dobrém klinickém stavu bez poruchy vědomí. V případě meningoencefalitidy bývá často přidružena porucha motoriky (třes, ataxie) a běžně i neurologická ložisková symptomatologie. Existuje ale i řada stavů, které meningeální dráždění pouze imitují. Samotná vysoká horečka vede k projevům imponujícím jako sporné meningeální dráždění.

Laboratorní a pomocná vyšetření mají v současnosti nezastupitelnou roli v diagnostice infekcí CNS. V diagnostice zánětů CNS má vyšetření mozkomíšního moku prioritní postavení. Lumbální punkci provádíme vždy, je-li dítě febrilní, pokud udává nebo jsou přítomny známky bolesti hlavy, které jsou provázeny meningeálním drážděním či alterací vědomí. Podezření na infekci CNS nelze opomenout ani při akutně vzniklém febrilním stavu s absencí neurologických symptomů, zvláště u dětí s imunodeficiencí. Z pohledu urgentní likvorologie hovoříme o základním vyšetření mozkomíšního moku, kam zahrnujeme cytologické vyšetření, biochemické vyšetření celkové bílkoviny, chloridů, vyšetření parametrů energetického metabolismu glukózy, v indikovaných případech i spektrofotometrické vyšetření.

Rozšířená likvorová vyšetření, která nejsou součástí akutní diagnostiky, se snaží především o detekci koncentračních změn jednotlivých proteinových parametrů v souvislosti s patologickými pochody probíhajícími v kompartmentu CNS z jakýchkoliv příčin.

K odhalení etiologického agens slouží následující 4 skupiny metod: mikroskopické, kultivační, sérologické a molekulárně – biologické. Zavedení polymerázové řetězové reakce výrazným způsobem posunulo diagnostické možnosti a zásadním způsobem ovlivnilo léčebné přístupy u valné části infekcí CNS. V našich podmínkách našla klasická PCR metoda resp. metoda real-time (RT-PCR) uplatnění především při diagnostice virových herpetických meningoencefalitid (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, VZV), Lymeské boreliózy, ehrlichiozy, mykobakteriálních nálezů, toxoplasmózy a při diagnostice purulentních meningitid - meningokokových, hemofilových, pneumokokových, stafylokokových, listeriových, streptokokových, koliformních atd.

Specifická léčba u jednotlivých infekcí má některé společné principy. Léčba je multimodální a zahrnuje podle typu zánětu léčbu antibiotickou, antivirovou, chirurgickou, dále léčbu zaměřenou na ovlivnění imunopatologických procesů probíhajících v CNS a léčbu podpůrnou. Většina neuroinfekcí vyžaduje časné zahájení terapie s ohledem na snahu snížit pravděpodobnost rozvoje závažných následků resp. smrti. Celosvětově platí, že i přes zlepšenou diagnostiku a léčebné možnosti zůstává mortalita i morbidita nepřijatelně vysoká. Své zvláštnosti má u infekcí CNS i parenterální výživa resp. tzv. „fluid management“: Na jedné straně se jedná většinou o pacienty febrilní, hypohydratované, s event. známkami septického stavu s nutností adekvátního hrazení tekutin, na straně druhé bylo ale prokázáno, že nadměrný přísun tekutin zhoršuje hemodynamické poměry v CNS a kromě zhoršení edému může také vyvolat syndrom inadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) s dalším zhoršováním osmotických poměrů.

Pod pojem syndrom aseptické meningitidy (SAM) jsou zahrnovány všechny záněty CNS charakterizované typickými klinickými příznaky, lymfocytární pleocytózou v mozkomíšním moku při negativním nálezu při nátěru barveného podle Grama. Etiologicky se uplatňují především viry. Klinické projevy u zánětu mozku, míchy, případně periferněji uložených částí nervového systému, se v mnoha příznacích shodují s projevy aseptických meningitid a i etiologická agens bývají zastoupena v obou skupinách. Hlavním odlišným klinickým příznakem bývá dominující kvalitativní nebo kvantitativní porucha vědomí často provázená parézami mozkových nervů, křečemi nebo bulbárními nebo extrapyramidovými příznaky. Hnisavé meningitidy jsou charakterizovány obvykle náhlým vznikem a perakutním průběhem s nadále trvajícím vysokým procentem trvalých následků resp. úmrtí. Na rozdíl od SAM a encefalitid je rozsah klinických projevů velmi pestrý a poměrně těsně souvisí s vyvolávajícím etiologickým agens. V etiologii chronických procesů jsou zastoupeny patogeny z říše virů, bakterií i hub a na rozdíl od akutních zánětů zde převažuje etiologie

neinfekční. O chronickém procesu hovoříme, jestliže neurologické symptomy a nález v mozkomíšním moku přetrvávají nebo dokonce progredují po dobu více než 4 týdnů.

Etiologicky se u aseptických meningitid a meningoencefalitid uplatňují především viry: Coxsackie a ECHO viry, paramyxoviry, herpesviry, virus komplexu klíšťové meningoencefalitidy, adenoviry, vzácně v našich podmínkách virus lymfocytární choriomeningitidy a virus lidské imunodeficiency - HIV. V jiných zeměpisných šířkách se uplatňují další viry ze skupiny arbovirů – např. virus St. Louis encefalitidy nebo arboviry Kalifornské skupiny. Stejný klinický obraz (proto „syndrom“) vyvolávají některé bakterie – především *Borrelia burgdorferi sensu lato* a *Treponema pallidum*. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba brát v úvahu i neinfekční záněty spojené s užíváním nesteroidních antirevmatik (NSAID), antiepileptik, s onemocněními pojiva aj.

U hnisavých meningitid se v největší míře uplatňují opouzdřené grampozitivní a gramnegativní bakterie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), dále, především v novorozeneckém věku, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus beta haemolyticus* sk. B a *Escherichia coli*.

S chronickými meningoencefalitidami se setkáváme u pacientů se selektivním IgA deficitem (enterovirové etiologie), u imunokompromitovaných pacientů (kryptokokové, toxoplazmové, aspergilové). Některé chronické procesy jsou přítomny i u jinak zdravých jedinců (Lymeská borelióza, lues, Mollaretova meningitida, tuberkulózní meningitida u neočkovaných apod.).

Vakcinace proti jednotlivým patogenům, které se podílejí na zánětlivých postiženích CNS patřila a dosud patří k nejvýznamnějším medicínským postupům ke snižování incidence těchto nákaz. Významným počinem se stal vývoj vakcín, které se ukázaly dostatečně bezpečné a imunogenní i u dětí v nejnižších věkových skupinách a které se postupně stávají součástí pravidelných očkovacích kalendářů jednotlivých států v závislosti na epidemiologických datech a v neposlední řadě na jejich ekonomických možnostech.

CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Změny ve spektru neuroinfekcí, které se v České republice vyskytují a změny v dostupných diagnostických možnostech vyžadují průběžnou aktualizaci vyšetřovacích a terapeutických postupů. Při řešení zánětů CNS se jeví jako naprosto logický požadavek racionálního diagnostického algoritmu, který by co nejrychleji, nejefektivněji a pro dětského pacienta co nejšetrněji vedl k přesné diagnóze. Moderní medicína nabízí celou škálu vysoce sofistikovaných vyšetřovacích metod. Prostá sumarizace výsledků je však sama o sobě samoučelná. Je nezbytná erudovaná interpretace lékařem, který posoudí významnost nálezů ve vztahu k anamnéze a fyzikálnímu vyšetření.

Cílem této práce je přispět ke zmapování současné situace v problematice nemocných dětí s neuroinfekcemi v České republice z pohledu infektologa. Cílovou skupinou jsou dětské pacienti, kteří byli léčeni na Klinice infekčních nemocí Fakultní nemocnice v Hradci Králové v letech 2002 až 2006. V práci jsou analyzovány anamnestické údaje a jejich diagnostická cennost. Dále je zhodnocena výtěžnost provedených vyšetření a event. možné variace laboratorního profilu. Jsou shrnuty nejčastější komplikace a následky po prodělaných neuroinfekcích. Dále je sledováno zastoupení onemocnění v jednotlivých věkových skupinách. Získaná data by měla přispět k posouzení reálnosti snahy usnadnit a zpřesnit diagnostiku infekcí CNS v podmínkách lékařské praxe v České republice. Snaha o zefektivnění diagnostického algoritmu a léčby zánětů CNS by nepochybně mohla přinést snížení mortality a morbidit, případně i ekonomickou úsporu. Informace o spektru nejčastějších etiologických agens také jistě pomůže ke zlepšení racionálního přístupu při výběru vhodné diagnostiky a léčby.

METODIKA A SOUBOR PACIENTŮ

Prospektivní charakter práce umožnil průběžný sběr dat od hospitalizovaných dětských pacientů ve věkovém rozmezí 0-18 let. Dále byl průběžně využíván Nemocniční informační systém AMIS H (Advanced Medical Information Systems H) se subsystémy lůžkové a ambulantní části pro získávání informací o zdravotním stavu sledovaných pacientů. Systém byl použit také k vyhodnocování všech laboratorních a komplementárních vyšetření. Všechna uvedená data byla shromážděna se souhlasem školitele a předešlého přednosty Kliniky infekčních nemocí (KIN) FN v Hradci Králové doc. MUDr. V. Dostála. Prospektivní sledování probíhalo v letech 2002-2006 s následnou analýzou dat.

Všechna důležitá data byla zpracována a graficky uspořádána v softwarovém programu Microsoft Office 2007 s využitím programů Microsoft Word a Microsoft Excell .

Sledovaný soubor nemocných byl při podrobnější analýze rozdělen na 3 základní části. První skupinu tvoří děti hospitalizované na KIN s diagnózou bakteriální meningitidy, druhá část je zastoupena dětmi se stanovenou diagnózou virového zánětu mozku a mozkových blan, analýza třetího souboru je založena na stanovené diagnóze zánětlivého postižení CNS boreliové etiologie.

V jednotlivých případech byly sledovány tyto parametry: rozložení neuroinfekcí podle věku, výskyt onemocnění v jednotlivých obdobích roku. Dále byly hodnoceny anamnestické údaje od těchto nemocných se zaměřením na časový faktor od vzniku prvních příznaků do stanovení diagnózy včetně zahájení antibiotické nebo antivirové léčby. Hlavní důraz byl kladen na analýzu podílu jednotlivých diagnostických metod ke stanovení etiologie onemocnění – byl sledován kultivační záchyt, přínos PCR diagnostiky a sérologických metod, v případě hnisavých meningitid částečně i využití aglutinační metody a zhodnocení její výtěžnosti. Dalšími studovanými údaji byly přítomné komplikace v průběhu onemocnění – respirační insuficience, oběhové selhání, MODS, rozvoj fokálních CNS komplikací, křečové stavy, artritidy, gangrény, trombózy nitrolebních splavů, DIC aj.

V průběhu následné dispenzarizace byly vyhodnocovány následky po prodělané neuroinfekci – hluchota, epileptický syndrom, poruchy psychomotorického vývoje, hydrocefalus, případně alopecie, atd.

Ze sledovaných a získaných dat, která se snaží komplexně postihnout problematiku neuroinfekcí z pohledu klinické praxe, byly popsány jednotlivé sestavy nemocných se snahou zdůraznit nejpodstatnější aspekty diagnostiky a léčby těchto onemocnění.

VÝSLEDKY

Celkový soubor všech nemocných s diagnózou zánětlivého onemocnění CNS zahrnoval ve sledovaném období 133 nemocných. Nejvyšší zastoupení v celé skupině tvořily bakteriální meningitidy, jejichž podíl dosahuje téměř 50% (63 případů). Celkově 33 pacientů bylo hospitalizováno s akutní infekcí CNS vyvolanou patogenem *B. burgdorferi* v analyzovaném období let 2002 – 2006. Záměrně jsme v naší práci hodnotili tyto neuroinfekce zvlášť, přestože taxonomicky řadíme patogena mezi bakterie-spirochety. Klinické průběhy, nálezy v mozkomíšním moku a anamnestické údaje se natolik liší od ostatních bakteriálních meningitid, že při souběžném hodnocení by došlo k nechtěnému zkreslení sledovaných faktů. Celkový počet dětí s diagnózou virové meningoencefalitidy dosáhl čísla 37. Do této podskupiny souboru byly zařazeny děti s diagnosticky nejasnými aseptickými meningoencefalitidami, naopak nebyly zařazeny děti s nekomplikovaným syndromem aseptické meningitidy neurčené etiologie (SAM).

Ve skupině bakteriálních meningitid byly ve shodě s literárními údaji nejčastěji zastoupeny meningitidy vyvolané *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, dále byly zaznamenány meningitidy listeriové a leptospirové etiologie a meningitida vyvolaná *Streptococcus agalactiae* (GBS). V našem souboru byla zřetelná vazba hnisavých meningitid na chladné měsíce roku – především na období od ledna do března s pozvolným poklesem v jarních měsících. Z celkového počtu 63 nemocných, kteří podle klinického průběhu a podle nálezů v mozkomíšním moku, krevním obraze a v biochemických parametrech byli hospitalizováni s diagnózou bakteriální meningitidy, se u 10 z nich nepodařilo stanovit etiologii onemocnění. Ve všech těchto případech se jednalo o pacienty s nálezem polymorfonukleárních leukocytů a zvýšené hladiny bílkoviny v mozkomíšním moku společně s ostatními laboratorními nálezy podporujícími tuto diagnózu (leukocytóza v krevním obraze, zvýšený C-reaktivní protein, zvýšená sedimentace atd.). Pro úplnost je třeba dodat, že zatímco u etiologicky určených hnisavých meningitid byla vždy přítomna snížená hladina glukózy a zvýšená hladina laktátu, u těchto onemocnění tomu tak nebylo a rovněž celková „buněčná“ reakce v mozkomíšním moku byla řádově menší a prakticky nepřesahovala počet 1500/3 elementů. Při analýze anamnestických údajů pacientů je zřejmé, že mezi nejrychleji vznikající bakteriální neuroinfekce patří meningitida vyvolaná *Neisseria meningitidis*. U ostatních patogenů je rozvoj pomalejší a většinou je spojen s přítomností jiných průvodních symptomů: sinusitid a otitid u pneumokokových a hemofilových onemocnění, gastrointestinálních u listeriových meningitid, případně známek

renálního postižení u leptospirových zánětů CNS. Empirická antibiotická léčba byla ve všech případech zahájena cefalosporiny 3. generace – buď cefotaximem nebo ceftriaxonem. V jednom případě u kojence mladšího tří měsíců bylo námi, již v době překladu, vyžadováno přidání ampicilinu do kombinace. V naprosté většině případů byl v úvodu onemocnění podán dexamethazon s širokým dávkovacím rozpětím (od 0,4 mg/kg/den až po 1 mg/kg/12 hod). Kombinací dostupných diagnostických metod při snaze o co nejpečlivější zpracování materiálu se úspěšnost diagnostiky u meningokokových meningitid dostává až k 90 % s vysokým podílem objasněnosti séro skupin *Neisseria meningitidis* B – 32 %, *Neisseria meningitidis* C – 47 %. V případě hemofilových a pneumokokových meningitid je vazba na věk ještě zřetelnější než u meningokoků. V průběhu sledovaného období se začal prudce projevovat vliv zavedení vakcinace proti Hib do pravidelného očkovacího kalendáře, neboť počet případů hemofilové meningitidy začal klesat a v roce 2006 se jednalo již pouze o jeden případ u částečně očkovaného dítěte. U pneumokokové meningitidy je výskyt ve sledovaném období stacionární, kolísající mezi 2-5 případy za 1 kalendářní rok. Při porovnání výskytu komplikací například s meningokokovými meningitidami se v našem souboru ukazuje, že pneumokokové i hemofilové meningitidy jsou prognosticky závažnější jak z hlediska časných, tak pozdních komplikací. Především výskyt křečí u 32 % pacientů této skupiny naprosto převyšuje desetiprocentní výskyt u meningokokových meningitid. Procentuálně vyšší je i následné postižení sluchu a rozvoj sekundární epilepsie. Navíc se u pneumokokových a hemofilových meningitid opakovaně vyskytly komplikace, které u meningokoků prakticky nevidíme: rozvoj subdurálních efuzí, osteolýza mastoideálních sklípků a v jednom případě obraz cerebritidy a trombóza nitrolebního splavu.

U virových meningoencefalitid byly herpetické viry nejčastěji diagnostikovanými agens, především virus varicela-zoster (13x), herpes simplex virus typu 1 (5x), méně často typu 2 (1x), dále virus klíšťové meningoencefalitidy (6x) a virus parotitidy (2x). Z celkového počtu 37 dětí, které byly hospitalizovány s diagnózou virové meningoencefalitidy, se u 10 z nich nepodařilo určit etiologické agens, což tvoří 27 % pacientů. V porovnání s bakteriálními meningitidami je také zřetelná častá nepřítomnost jakýchkoli anamnestických údajů v předchorobí, „pestrost“ v intenzitě a nástupu klinických projevů a především v hodnotách biochemických a hematologických parametrů v mozkomíšním moku. Zastoupení mononukleárních elementů sice převažuje, ale jejich počty se pohybují v řádu desítek elementů až po tisíce buněk. Pro některé virové neuroinfekce je typická smíšená pleocytóza s bohatým zastoupením polymorfonukleárních leukocytů s maximem v začátku onemocnění. Hladina bílkoviny v likvoru se pohybovala od normálních hodnot až po několik gramů na litr

bez zřetelné vazby na jednotlivá agens. Nejkratší dobu k určení diagnózy vyžadovala onemocnění vyvolaná virem epidemické parotitidy a virem varicely-zoster. Meningoencefalitidy vyvolané virem HSV-1, méně typu 2 mají ze všech virových neuroinfekcí nejméně vyjádřeny typické příznaky neuroinfekce, a proto doba do stanovení diagnózy CNS dosahovala v našem souboru téměř 5 dnů. V případě virových zánětů CNS lze také vysledovat určitou sezónnost s nejnižším výskytem v zimním období. Zatímco u většiny zánětů CNS vyvolaných virem jsou trvalé následky vzácností, v případě HSV meningoencefalitid jsou léčebné výsledky nadále frustrující: více než 50% dětí má trvalé neurologické následky charakteru paréz, sekundární epilepsie, organického psychosyndromu a afázie, ostatní pacienti mají minimálně obraz lehké mozkové dysfunkce resp. trvalé patologické změny na EEG (bez nutnosti antiepileptické medikace).

Z celkového počtu 33 dětí, které podle klinického průběhu a laboratorních nálezů v mozkomíšním moku a séru byly hospitalizovány s diagnózou akutní neuroboreliózy, nebyl u cca 60% z nich v anamnéze uveden zákus klíštěte. Tento fakt vedl v některých případech k poměrně výrazné prodlevě ve stanovení diagnózy, přestože již byly přítomny známky postižení CNS. K dlouhému intervalu ke stanovení diagnózy v porovnání s ostatními akutními neuroinfekcemi přispěly také absence teplot u 90% (!) nemocných a relativně dobrý klinický stav. Výjimku tvořil 1 případ akutní meningoencefalitidy s křečovým stavem a poruchou vědomí. U této skupiny se ukazuje ještě zřetelnější vazba na jednotlivá roční období s maximem výskytu v období letních prázdnin resp. těsně po nich, kdy jejich celkové počty přesahovaly všechna ostatní etiologická agens (16 případů v období červenec-září). V klinickém obraze jednoznačně dominovalo izolované postižení kraniálních nervů, především n. facialis, který byl různou měrou postižen u 26 pacientů, ve 2 případech se jednalo o bilaterální parézu – vždy šlo o parézu periferního typu. Ostatní jednotlivé případy zahrnovaly postižení n. oculomotorius a n. abducens. 6 dětí ze souboru prodělalo onemocnění pod obrazem aseptické meningitidy bez známek postižení mozkových nervů, 1 případ probíhal pod obrazem těžké komatózní meningoencefalitidy. Z analýzy získaných dat vyplynuly další poznatky: 87 % všech dětí s akutní boreliovou infekcí CNS mělo zánětlivou buněčnou reakci v mozkomíšním moku uniformně zastoupenou lymfocytární populací. Stejně procento dětí mělo nadhraniční hodnotu proteinorachie vztaženo k věku, ale žádná hodnota nepřesahovala 1,0 g/l. Hodnoty laktátu a glukózy zůstaly nezměněny. 2/3 z hospitalizovaných pacientů měly zvýšenou hladinu v některé z protilátkových tříd, které v dalším rekonvalescentním sledování signifikantně klesaly. Léčebné výsledky při dvouleté následné dispenzarizaci jsou velmi dobré. 1 dítě má reziduální poruchu mozkových nervů, výskyt

ostatních sekundárních komplikací je také ojedinělý – u 2 dětí přetrvávají stesky charakteru bolestí hlavy a únavy. Sekundární epilepsie je přítomna u jednoho pacienta s těžkým komatózním průběhem a křečovým stavem v úvodu choroby.

DISKUSE

Zastoupení neuroinfekcí ve spektru všech ostatních dětských infekčních onemocnění je velmi nízké - vždy incidence některých z nich je i menší než 1/100 000 dětí. Jejich minimální frekvence výskytu výrazně zvyšuje nároky na ostražitost a „infektologickou“ erudici vyšetřujícího lékaře.

Symptomy, jimiž jsou provázena zánětlivá postižení CNS, jsou u některých typů onemocnění poměrně typické (především u purulentních meningitid), nicméně i zde se můžeme setkat s absencí příznaků charakteru zvracení nebo bolestí hlavy. U nehnisavých infekcí CNS mohou být klinické příznaky mnohdy značně nespecifické a při současné nepřítomnosti laboratorních známek zánětu často způsobují prodlevu ve stanovení diagnózy. Nelze o nich ale říci, že by měly malou vypovídací hodnotu, neboť při zpětném hodnocení lze ve většině případů nalézt zřetelnou vazbu příznaků na etiologii onemocnění. Pro jejich „nepřehlédnutí“ je nezbytná pečlivá analýza anamnestických údajů s vědomím, že obecně zažitá fakta spojená s neuroinfekcemi nemusí být vždy splněna. Typickým příkladem je absence údajů o zákusu klíštěte v případě klíšťové meningoencefalitidy a Lymeské boreliózy nebo nepřítomnost známek meningeálního dráždění u herpetických meningoencefalitid. Za zmínku stojí i případ parotické meningoencefalitidy bez jakýchkoli známek postižení příušních žláz nebo orchitidy. Všechny tyto odchylky od literárně popisovaných nebo v pre- a postgraduálním vzdělávání zdůrazňovaných poznatků vedou v mnoha případech k omylům při stanovování diagnózy resp. k váhavosti a správnému načasování invazivnějších nebo organizačně náročnějších vyšetřovacích postupů (lumbální punkce, MR mozku).

Ve studovaném souboru pacientů byla sledována ta vyšetření, která jsou pro diagnostiku v nemocnicích vyššího typu dostupná a která se provádějí nejčastěji. Nebyly hodnoceny experimentální metodiky v diagnostice ani v léčbě, neboť do snahy odvodit od získaných dat použitelný pracovní postup by vnesly mnoho nejasností. Při hodnocení jednotlivých časových intervalů do stanovení diagnózy, průběhu chorob a zaznamenaných následků zřetelně vystupují protrahované průběhy onemocnění a jejich vztah k poruchám sluchu (pneumokokové meningitidy), poruchám psychomotorického vývoje a sekundární epilepsie (herpetické meningoencefalitidy) aj. Na druhou stranu je třeba poznamenat, že část infekcí CNS nejsme schopni kauzálně terapeuticky ovlivnit, ale i v těchto případech časná diagnostika a kvalitní podpůrná léčba zlepšuje prognózu nemocného. Výjimku tvoří neuroinfekce způsobené spirochetou *B. burgdorferi*, kde i přes dlouhý časový interval do zahájení léčby je celkový výsledek onemocnění velmi dobrý.

V průběhu sledování se rozšířila metodika na nejběžnější bakteriální patogeny včetně listerií, borelií a streptokoků skupiny B, *E. coli*, dále na viry např. EBV, CMV, VZV. Významně se zkrátil časový interval pro získání výsledku u většiny patogenů na méně než 8 hodin. Příznivá epidemiologická situace z pohledu rezistence na antibiotika navíc umožňuje racionálnější antibiotickou léčbu i při neznalosti citlivosti, kterou tato metodika neumožňuje. V našem souboru se podařilo v případě bakteriálních meningitid kombinací kultivačních a molekulárně-genetických metod dosáhnout objasněnosti sahající až k 90 %. Toto vysoké číslo je jistě dáno možností okamžitého zpracování materiálu po dobu 24 hodin erudovaným mikrobiologem s dobrou návazností na následné zpracování na pracovišti molekulární genetiky. Součástí rutinní diagnostiky zůstaly některé sérologické metody – především metodika ELISA pro průkaz viru klíšťové meningoencefalitidy, parotitidy, viru varicela-zoster a Lymeské boreliózy.

Komplikace v průběhu onemocnění resp. i následky zaznamenané v našem souboru pokrývají téměř celé spektrum literárně uváděných možností. Některé dokonce patří u dětských pacientů mezi velice raritní - např. trombóza nitrolebního splavu zasahující do jugulární žíly u pneumokokové meningitidy na podkladě protrahované mastoiditidy. Mezi antibiotika druhé volby v léčbě komplikovaných bakteriálních meningitid se úspěšně zařadil meropenem a vytlačil z této pozice chloramfenikol. V celém souboru se nevyskytl ani jeden případ pseudomembranózní kolitidy vyvolané toxinem *Clostridium difficile*, přestože u nejkomplicovanějších infekcí dosahovala délka léčby až 4 týdnů. Velmi obtížné se ukazuje stanovit délku antivirové terapie především u průběhů s minimální zánětlivou likvorovou odpovědí. Jeden relaps HSV-1 onemocnění zachycený po 24 dnech léčby byl toho dostatečným dokladem. V nejasných případech jsme zahajovali kombinovanou empirickou antibiotickou a antivirovou léčbu. Především u následně potvrzených herpetických meningoencefalitid se tato strategie ukázala jako vysoce účinná v prevenci ireverzibilních změn v mozkové tkáni v porovnání s opožděně zahájenou léčbou. Práce si nekladla ambice podat detailní informace o etiologii, patofyziologii diagnostice a léčbě všech forem neuroinfekcí – to by vzhledem k předpokládanému rozsahu písemného zpracování a současnému obsáhlému stavu poznatků k jednotlivým chorobám ani nebylo možné. Shrnuje základní informace ve snaze podat ucelený obraz problematiky dětských neuroinfekcí pro lékaře mimo obor infektologie, kteří v běžné praxi přicházejí s těmito chorobami do kontaktu méně často než infektologové.

ZÁVĚRY

1. Z celkového počtu dětských pacientů ve věku 0-18 let, kteří byli hospitalizováni na Klinice infekčních nemocí FN v Hradci Králové v letech 2002 – 2006, byly vyčleněny tři soubory pacientů s diagnózou bakteriálního, boreliového a virového zánětu CNS.
2. Anamnestické údaje a klinické projevy jsou cenné jen při precizním přístupu k anamnéze a somatickému vyšetření (včetně základního neurologického vyšetření) a povědomosti o vysoké variabilitě projevů jednotlivých zánětů CNS. Pouhá znalost projevů neuroinfekcí v obecné rovině naopak někdy „fixuje“ lékaře na jejich nepřítomnost resp. nevyjádřenost a vede k nechtěnému opoždění v diagnostickém uvažování. Především subjektivní obtíže, jimiž jsou provázány některé případy protrahovaných nebo etiologicky neobjasněných meningitid resp. meningoencefalitid často zastírají skutečný původ onemocnění (gastrointestinální symptomatologie, bolesti zad, apod.).
3. Laboratorní vyšetření jsou nezastupitelnou vstupní součástí diagnostiky zánětů CNS a jejich interpretace je zásadní pro další rozhodování o invazivitě resp. rozsahu dalšího diagnostického postupu. Nepřítomnost zvýšených známek zánětu není při klinických známkách možného poškození CNS prognosticky příznivý faktor. Nadále nepříznivé léčebné výsledky u nehnisavých zánětů CNS jsou toho dokladem.
4. Vyšetření mozkomíšního moku zůstává „zlatým standardem“ v diagnostickém postupu a odklad provedení lumbální punkce je obhajitelný pouze na základě absolutních kontraindikací.
5. Kultivační vyšetření zůstávají standardem, ale v klinické praxi kromě kultivačního vyšetření mozkomíšního moku přispívají ke stanovení diagnózy u bakteriální etiologie velmi okrajově (krk, hemokultivace). Izolace virů v současné době ubyly na významu a při úvodní diagnostické rozvaze nepomohou. Stejně tak sérologická diagnostika se ukazuje kromě některých vybraných chorob jako méně přínosná.
6. Molekulárně-genetické metody posunuly diagnostiku jednoznačně významným směrem kupředu a jejich začlenění se musí stát nezbytnou součástí diagnostického postupu. Podíl PCR na zvýšené úspěšnosti odhalení etiologického agens je neoddiskutovatelný.

7. Zobrazovací metody – vyšetření MR poskytují u některých chorob CNS velmi rychle a přesně diagnózu a nabízejí se jako nedílná součást diagnostického postupu především u encefalitid, meningitid a nejasných stavů s projevy ložiskového postižení CNS. Výpovědní hodnota CT vyšetření, případně sonografie u kojenců je zřetelně nižší a v některých případech může být jejich negativita i zavádějící.

8. Neuspokojivé procento trvalých následků, které z patofyziologického hlediska (pomineme-li sekundární komplikace), vznikají převážně v prvních dnech choroby, vedou k oprávněnosti použití empirické kombinované antibiotické a antivirové terapie u stavů, kde ošetřující lékař na základě získaných výsledků a klinického vyšetření není schopen rozhodnout o jakou skupinu zánětů CNS se jedná. Časový faktor se ukazuje natolik podstatný a variabilita klinických i laboratorních nálezů je natolik veliká, že samotná suspekce na možné postižení CNS je za určitých situací dostatečným důvodem k nasazení antiinfekční terapie. Podání kortikosteroidů zůstává nadále striktně vázáno na časnou fázi purulentních meningitid s vědomím, že možný rozvoj rezistence některých bakterií může vést k revizi tohoto doporučení. Podání u nehnisavých zánětů CNS se považuje za neodůvodněné, ne-li škodlivé.

9. Vytvoření spolehlivého obecného diagnostického a léčebného algoritmu pro neuroinfekce v dětském věku se dle našich zkušeností a výsledků jeví jako ne zcela reálné. Nejdůležitější roli hraje uvážlivý, pečlivý a erudovaný přístup lékaře přicházejícího do kontaktu s dítětem v prvních hodinách resp. dnech onemocnění. V těchto chvílích se z velké části rozhoduje o další prognóze nemocného. Na miskách vah je šetrnost vůči dítěti, reflexe empirických zkušeností a současně rychlé rozhodování a „invazivita“ lékaře při znalosti konkrétních léčebných doporučení pro tuto etiologicky pestrou skupinu dětských onemocnění.

POUŽITÁ LITERATURA (VÝBĚR)

1. Weber JR, Tuomanen EI. Cellular damage in bacterial meningitis: an interplay of bacterial and host driven toxicity. *J Neuroimmunol.* 2007 Mar;184(1-2):45-52.
2. Cassady KA, Whitley RJ. Pathogenesis and pathophysiology of viral infections of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2002:7-22.
3. Griffin DE. Encephalitis, Myelitis, and Neuritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases – 5th ed.* New York: Churchill Livingstone, Inc. 2005:1009-1016.
4. Kelbich P, Hanuljaková E, Chmelíková V. Contemporary Aspects of Cerebrospinal Fluid Analysis. *Klin Biochem Metab.* 2004;12(33):106-112.
5. Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleiocytosis: a multivariable regression model. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;32:511-17.
6. Kalmusová J, Bronská E, Křížová P. Diagnostika invazivního meningokokového, hemofilového a pneumokokového onemocnění PCR metodou. *Klin mikrobiol inf lék.* 2004;3(1):130-133.
7. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol.* 2004;3(1):54-62.
8. Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003;361: 2139-48.
9. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infections of the Central Nervous System.* 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 973-979.

10. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: Familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*. 2002;359:507-513.
11. Romero JR. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:309-316.
12. Roháčková H. Infekční onemocnění nervového systému. In: Havlík J, et al: Infekční nemoci. 2. vyd. Praha, Galén; 2002:105-123.
13. Prymula R. Současný pohled na konjugované pneumokokové vakcíny. *Klin mikrobiol inf lék*. 2006;12(3):98-102.
14. Motlová J. Distribuce sérotypů a séroskupin *Streptococcus pneumoniae* u pacientů s invazivními pneumokokovými onemocněními v České republice v letech 1996-2003; podklady pro vakcinační strategii. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2005; 54:3-10.
15. Rožnovský L, Štruncová V, Křížová P, et al. Anamnestické údaje u pacientů s invazivním meningokokovým onemocněním. *Klin mikrobiol inf lék*. 2002. 2002;8(2):48-56.
16. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases – 6th ed. New York, Churchill Livingstone, Inc. 2005: 2478-2484.
17. Pícha D. Patogeneze. In: Bartůněk P. Lymeská borelióza. Grada, Praha 2001; 33-38.
18. Stankovič I. Lymeská borelióza. In: Bálint O. Infektológia a antiinfekčná terapia. Osveta, Martin 2007; 273-276.
19. Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, et al. Lyme Neuroborreliosis in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27: 1089-1094.

PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

Monografie

Dostál V. et al. (**Kosina P.**)

Infektologie

338 s., Karolinum, Praha, 2004, učebnice VŠ

Chlábek R. et al. (**Kosina P.**)

Očkování v České republice, armádě ČR a v armádách NATO

81 s., Univerzita obrany, Hradec Králové, 2008, učebnice VŠ

Původní články a statě ve sbornících

Kosina P, Plíšek S, Krausová J, Kračmarová R.

Akutní neuroboreliózy v dětském věku

Česko-slovenská pediatrie, roč. 64, č. 5, 2009, s. 237-243.

Kosina P, Krausová J, Kračmarová R, Plíšek S.

Komplikace varicely u dětí

Česko-slovenská pediatrie, roč. 64, č. 6, 2009, v tisku

Kosina P, Plíšek S, Krausová J, Kračmarová R.

Tick-borne encephalitis virus - a rare cause of encephalitis in infants

Wiener Klinische Wochenschrift/IF 0.885, roč. 120, č. 21-22, 2008, s. 710-711.

Kosina P, Plíšek S, Dostál V, Morávková M, Čermák P, Preis J, Lukeš A, Kračmarová R, Krausová J.

Invazivní streptokokové infekce

Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, roč. 13, č. 6, 2007, s. 220-224.

Štěpánová V, Plíšková L, **Kosina P**, Šplího M, Förstl M, Bolehovská R, Dlhý J, Chrzová M.
Příušnice-znovu se vracející infekce? Současná situace ve výskytu příušnic ve východočeském regionu

Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie, roč. 55, č. 4, 2006, s. 127-136.

Kosina P, Honegr K, Förstl M, Čermáková Z.

Malárie - neobvyklá příčina febrilního stavu u kojence

Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, roč. 11, č. 6, 2005, s. 229-232.

Přehledové články

Prymula R, Cabrnchová H, **Kosina P**, Krausová J.
Vademecum očkování praktického lékaře pro děti a dorost v ČR
Pediatrie pro praxi, roč. 9, č. 1.suppl.A, 2008, s. 3-45.

Prymula R, **Kosina P**, Krausová J, Chlábek R.
Klíšťová meningoencefalitida a současné možnosti očkování
Vakcinologie, roč. 1, č. 1, 2007, s. 18-27.

Chlábek R, **Kosina P**, Krausová J, Šplího M.
Vakcinologie
3 MB, Elektronická univerzita - Euni, 2007, datový soubor

Kosina P, Krausová J.
Očkování proti pertusi
Pediatrie pro praxi, roč. 8, č. 2, 2007, s. 96-99.

Kosina P, Krausová J, Kračmarová R.
Listeriové meningitidy
Interní medicína pro praxi, roč. 9, č. 1, 2007, s. 19-20.

Pellantová V, **Kosina P**, Kračmarová R, Dostál V.
Sledování dětí po prodělaných hnisavých zánětech mozkových blan
Pediatrie pro praxi, roč. 3, č. 1, 2002, s. 10-12.

Přednášky (uvedené v abstraktech)

Kračmarová R, **Kosina P**, Plíšek S, Ryšková L, Ryška P.
Spondylodiscitida při invazivním pneumokokovém onemocnění
Neurologie pro praxi, roč. 10, č. Supp. B, 2009, s. 17-17.

Kosina P.
Vakcinace proti varicelle
IV. Hradecké vakcinologické dny, FVZ UO, Hradec Králové, 2008.
http://www.pmfhk.cz/Prednasky/VAKCI08/27_Kosina.pdf.

Kračmarová R, **Kosina P**, Krausová J, Štěpánová V.
Onemocnění klíšťovou meningoencefalitidou v posledním trimestru gravidity
Neurologie pro praxi, roč. 8, č. Suppl. A, 2007, s. 21-21.

Kračmarová R, **Kosina P**, Krausová J.
Naše zkušenosti s meningitidou způsobenou Haemophilus influenzae b u vakcinovaných dětí
34. Šerclovy dny, neurologická klinika FN v Hradci Králové, Neurologie pro praxi, roč. 7, č. 12, 2006.

Pellantová V, **Kosina P.**
Cestování v dětském věku

VII. pediatrický kongres s mezinárodní účastí, ČPS JEP, Čs. pediatrie, roč. 61, č. 5, 2006, s. 306-306.

Štěpánová V, Plíšková L, **Kosina P**, Šplíňo M, Förstl M, Plíšek S, Bolehovská R.
Mumps outbreak in Eastern Bohemian region of Czech Republic
Journal of Clinical Virology//IF 2.623, roč. 36, č. Suppl. 2, 2006, s. 22-22.

Kračmarová R, Krausová J, **Kosina P**.
Mozečkové příznaky u dítěte z pohledu infektologa
Neurologie pro praxi, roč. 7, č. Suppl. A, 2006, s. 11-11.

Koblížek V, Sedlák V, Paráková Z, **Kosina P**, Bečková K, Tošnerová V.
Nefarmakologická léčba CHOPN (očkování a pulmonální rehabilitace)
Novinky v pneumologii : pneumologie, ftizeologie, ošetrovatelství, Nadační fond pro léčbu a výzkum plicních a přidružených onemocnění, Hradec Králové, 2006, s. 172-173.

Kosina P, Pellantová V, Beran J, Fabiánová S, Špryňarová L.
Specifické postupy vakcinace u rizikových pacientů dětského věku
Český kongres o infekčních chorobách, Olga Čermáková, Hradec Králové, 2005, s. 46-46.

Kosina P, Fabiánová S.
Klinický obraz meningokokového onemocnění - prevence a profylaxe
VI. Hradecké pediatrické dny, Nucleus, Hradec Králové, 2004, s. 38-38.

Kosina P, Pellantová V.
Očkování zdravotně handicapovaných dětí
VI. Hradecké pediatrické dny, Nucleus, Hradec Králové, 2004, s. 29-29.

Kosina P, Kračmarová R, Kapla J.
Ramsay Huntův syndrom
VIII. česko-slovenský kongres o infekčních nemocech), Olga Čermáková, Hradec Králové, 2003, s. 117-117.

Kosina P, Pellantová V, Kračmarová R.
Strategie očkování u vybraných neurologických onemocnění dětského věku (Neuroinfekce a vakcinace I.)
31. Šerclovy dny, Neurologická klinika FN v Hradci Králové, Hradec Králové, 2003, s. 29-29.

Kračmarová R, **Kosina P**, Trlicová M, Ryška P.
Neuroinfekce a vakcinace II.
31. Šerclovy dny, Neurologická klinika FN v Hradci Králové, Hradec Králové, 2003, s. 28-28.

Kračmarová R, **Kosina P**.
Neuroinfekce - diferenciálně diagnostický problém?
30. Šerclovy dny, Neurologická klinika FN v Hradci Králové, 2002, s. 10-10.