

Ocena zależności pomiędzy stężeniem wybranych cytokin i wykładnikami stanu zapalnego u dzieci z drgawkami gorączkowymi i padaczką z napadami uogólnionymi

Streszczenie

Drgawki gorączkowe (ang. *febrile seizures*, FS) należą do najczęściej występujących stanów napadowych w okresie dzieciństwa. W Europie Zachodniej częstość występowania FS wynosi 2-5%. Z uwagi na morfologię napadów i częstotliwość występowania, a także czas trwania napadów FS dzieli się na proste (ang. *simple febrile seizures*, SFS), złożone (ang. *complex febrile seizures*, CFS) i przedłużające się, przechodzące w gorączkowy stan padaczkowy (ang. *febrile status epilepticus*, FSE). Istotne było wyodrębnienie prostych drgawek gorączkowych plus (ang. *simple febrile seizures plus*, SFS+) przez Grill et al. Drugą jednostką chorobową, która charakteryzuje się odrębnymi dla wieku dziecięcego cechami, jest padaczka wieku dziecięcego. Zapadalność na padaczkę u dzieci poniżej 5. roku życia jest wysoka, wynosi powyżej 60 przypadków/100,000. Najwyższą zapadalność na padaczkę obserwuje się u dzieci poniżej 1. roku życia – 136 przypadków/100,000 żywych urodzeń. Etiologia FS i padaczki u dzieci jest wieloczynnikowa. W przypadku padaczki wskazuje się na czynniki strukturalne, infekcyjne, genetyczne, immunologiczne i metaboliczne. W patogenezie FS wymienia się rolę interleukin (ang. *interleukin*, IL) – IL-1 β , IL-6, TNF- α jako pirogenów i czynników prodrgawkowych oraz innych mediatorów stanu zapalnego – CXCL8, interferonu gamma i IL przeciwzapalnych – IL-10 i antagonisty receptora interleukiny 1. Sugeruje się, iż zaburzenia stężeń immunoglobulin (ang. *immunoglobulin*, Ig) – IgA, IgG i podklas IgG2/IgG4 oraz IgM mogą zwiększać podatność na infekcje lub mogą mieć związek z patogenezą FS. Wśród czynników etiologicznych infekcji przebiegających z FS wymienia się najczęściej patogeny wirusowe wywołujące zakażenia dróg oddechowych oraz ludzki wirus herpes typu 6 (ang. *human herpesvirus 6*, HHV-6) charakteryzujący się właściwościami neurotropowymi.

Nadrzędnym celem projektu była ocena reakcji zapalnej i jej wpływu na przebieg FS i padaczki z napadami uogólnionymi u dzieci w oparciu o ocenę zależności pomiędzy stężeniem wybranych cytokin i wykładnikami stanu zapalnego. Analizowano stężenia cytokin prozapalnych (ang. *proinflammatory cytokines*, PICs) – IL-1 β , IL-6, CXCL8 i TNF- α , rutynowych wskaźników stanu zapalnego – białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP), prokalcytoniny (ang. *procalcitonin*, PCT) oraz wskaźniki sedymentacji krwinek czerwonych (ang. *erythrocyte sedimentation rate*, ESR) i liczbę białych krwinek (ang. *white blood count*, WBC). Analizowano stężenia IgA, IgG, IgM, bezwzględną liczbę limfocytów i neutrofilii oraz patogeny ze szczególnym uwzględnieniem patogenów z rodziny *Herpesviridae* – HHV-6, ludzkiego wirusa cytomegalii (ang. *human cytomegalovirus*, HCMV) i wirusa Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr virus*, EBV). Grupa badana obejmowała 64 dzieci po napadzie drgawek gorączkowych oraz 11 dzieci z padaczką uogólnioną, po napadzie padaczkowym w przebiegu ostrej infekcji. W grupie badanej było 39/75 (52%) dziewczynek i 36/75 (48%) chłopców. Grupę kontrolną stanowiły dzieci z opóźnionym rozwojem, przyjęte do szpitala do planowej diagnostyki. Stężenia PICs oznaczono w surowicy krwi za pomocą zestawów ELISA MAXTM Deluxe Set zgodnie z instrukcją producenta. Wskaźniki stanu zapalnego, parametry hematologiczne, stężenia IgA, IgG, IgM oraz patogeny zbadano przy użyciu standardowych metod diagnostycznych.

W pierwszym artykule wykazano istotnie niższe stężenie IgA u dzieci z SFS oraz stężenia IgG u dzieci z wszystkimi typami FS w porównaniu z grupą dzieci po napadzie padaczkowym. Stwierdzono istotnie niższe stężenie IgG w pierwszorazowych napadach SFS w porównaniu z grupą kontrolną. U dzieci z GE istotnie niższe stężenie IgG odnotowano tylko w pierwotnym zakażeniu HHV-6 w porównaniu z dziećmi niezakażonymi HHV-6. Nie wykazano

istotnej różnicy stężeń Ig u dzieci z FS w przebiegu pierwotnego zakażenia HHV-6. Najniższą bezwzględną liczbę limfocytów wykazano u dzieci z pierwszorazowymi CFS oraz u dzieci z GE, WBC i bezwzględną liczbę neutrofilów u dzieci z SFS i pierwotnym zakażeniem HHV-6 w porównaniu z dziećmi niezakażonymi HHV-6. Nie stwierdzono istotnej różnicy odnośnie do bezwzględnej liczby limfocytów u dzieci z pierwotnym zakażeniem HHV-6 po napadach drgawek gorączkowych i padaczkowych.

W drugim artykule stwierdzono, iż profile wybranych PICs różniły się w poszczególnych typach FS i u dzieci z padaczką uogólnioną (ang. *generalized epilepsy*, GE), po napadzie padaczkowym w przebiegu ostrej infekcji. U dzieci z SFS i SFS+ stwierdzono wyższe stężenia IL-1 β , IL-6, CXCL8 i TNF- α ; z CFS IL-6 i CXCL8; z GE wyższe stężenia IL-6, CXCL8 i TNF- α . U dzieci z SFS i SFS+ w infekcji wirusowej stwierdzono istotnie wyższe stężenia wszystkich PICs; z CFS i GE odpowiednio CXCL8 i TNF- α . W infekcji bakteryjnej u dzieci z SFS stwierdzono istotnie wyższe stężenia IL-6, CXCL8, TNF- α ; z GE tylko TNF- α . W infekcji o nieustalonej etiologii u dzieci z SFS stwierdzono istotnie wyższe stężenia wszystkich PICs; z SFS+ IL-6, CXCL8 i TNF- α ; z CFS IL-6 i CXCL8; z GE tylko TNF- α . U dzieci zakażonych HHV-6 z SFS i SFS+ wykazano istotnie wyższe stężenia IL-6, CXCL8 i TNF- α . U dzieci z SFS i SFS+ wyższe stężenia wszystkich PICs korespondowały z wyższymi stężeniami wskaźników stanu zapalnego – CRP i PCT.

W trzecim artykule w grupie badanej wartości CRP, PCT i ESR różniły się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano istotnie wyższe wartości ESR u dzieci z SFS i CFS oraz stężenia CRP i PCT we wszystkich typach FS w porównaniu z grupą kontrolną. Infekcje wirusowe potwierdzono u 51% dzieci w grupie badanej, występowały częściej u dzieci z SFS+. Infekcje bakteryjne występowały częściej u dzieci z GE, natomiast o nieustalonej etiologii u dzieci z CFS. Wśród postaci klinicznych infekcji wyróżniono zakażenia dróg oddechowych, pierwotne zakażenia HHV-6, zakażenia układu moczowego i przewodu pokarmowego oraz w jednym przypadku ospę wietrzną. U dzieci najczęściej występowały proste FS i pojedyncze epizody napadów padaczkowych. Pierwotne zakażenie HHV-6 potwierdzono u 33% dzieci w grupie badanej. Najczęściej zakażenie HHV-6 występowało u dzieci z SFS+. U dzieci z pierwotnym zakażeniem HHV-6 przebiegającym bez wysypki wykazano istotną różnicę między liczbą dzieci z pierwszorazowymi napadami FS a liczbą dzieci z kolejnymi napadami FS. Pomiędzy grupą dzieci z FS i pozytywnym wynikiem HHV-6 a grupą dzieci z FS i negatywnym wynikiem HHV-6 nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do wieku oraz zależności między płcią dzieci. Nie stwierdzono istotnych zależności i różnic w odniesieniu do wskaźników stanu zapalnego z wyjątkiem WBC, która była niższa u dzieci z pierwotnym zakażeniem HHV-6.

Na podstawie pracy wysunięto następujące wnioski: Nasilenie odpowiedzi zapalnej u dzieci w infekcji przebiegającej z drgawkami było niskie. Wykazano istotnie wyższe stężenia cytokin prozapalnych u dzieci z objawami infekcji niezależnie od etiologii w porównaniu z grupą kontrolną. Profile wybranych cytokin prozapalnych różniły się w poszczególnych typach drgawek gorączkowych i u dzieci po napadzie padaczkowym w przebiegu ostrej infekcji. Wykazano zaburzenia stężeń IgA u dzieci z prostymi drgawkami gorączkowymi, IgG u dzieci z wszystkimi typami drgawek gorączkowych oraz u dzieci z pierwszorazowymi prostymi drgawkami gorączkowymi. Niższe stężenie IgG w pierwotnym zakażeniu HHV-6 wykazano u dzieci z padaczką uogólnioną. U dzieci ze stanami napadowymi najczęściej występują infekcje dróg oddechowych o etiologii wirusowej. Drgawki gorączkowe i napady padaczkowe w przebiegu infekcji mają w większości przypadków łagodny przebieg. Najczęstszym czynnikiem sprawczym drgawek u gorączkujących dzieci jest HHV-6.

Grażyna Buczył