

CASE REPORT

*A Case of Encephalitis Caused by H1N1 Influenza
Outbreak of 2015 in North of Iran*

Farhang Babamahmoodi¹,
Elham Afzalian Ashkezari²,
Fatemeh Ahangarkani³,
Lotfollah Davoodi⁴,
Sadegh Shirdel⁵

¹ Professor, Department of Infectious diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident in Infectious diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc in Microbiology, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Infectious Disease Specialists, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 27, 2016 Accepted June 26, 2016)

Abstract

The H1N1 virus is one of the highly contagious strains that leads to epidemic influenza every year in winter. In this outbreak sometimes rare complications of this infection occur. This report presents a rare case of encephalitis caused by H1N1 virus in a 52-year old man. After a day fever and flu like symptoms the patient was admitted in hospital due to decreased level of consciousness. Brain CT was found to be normal and since it was the flu season empiric treatment with vancomycin, ceftriaxone, acyclovir, and Tamiflu was started. In third day of treatment the patient was alert and had no brain dysfunction. CSF samples were positive for H1N1. Staining and culture were negative for CSF and ten lymphocytes were found in CSF samples, also protein and sugar levels were in normal ranges. The patient with encephalopathy associated influenza was treated with Tamiflu within 10 days and he was discharged in good condition. It is noteworthy that influenza can cause loss of consciousness due to encephalitis or meningoencephalitis, especially during influenza season.

Keywords: encephalitis, influenza A virus, H1N1 subtype, epidemics

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(139): 209-215 (Persian).

گزارش یک مورد آنسفالیت ناشی از آنفولانزای H1N1 در اپیدمی سال ۱۳۹۴ در شمال ایران

فرهنگ بابامحمودی^۱

الهام افضلیان اشکذری^۲

فاطمه آهنگرکانی^۳

لطف الله داودی^۴

صادق شیردل^۵

چکیده

ویروس آنفولانزای H1N1 یکی از گونه های بسیار مسری می باشد که همه ساله باعث ایجاد اپیدمی در فصول سرد می گردد و در این موارد باید منتظر عوارض نادر آن هم بود. هدف این مطالعه معرفی یک مورد نادر آنسفالیت ناشی از ویروس H1N1 در یک مرد ۵۲ ساله بوده است. بیمار بعد از یک روز تب و علائم آنفولانزا به علت کاهش سطح هوشیاری بستری شد که در بررسی های صورت گرفته، CT مغز نرمال بوده و تحت درمان تجربی با وانکومايسين، سفتریاکسون، آسیکلوویر و تامیفلو با توجه به اپیدمی آنفولانزا قرار گرفت. در روز سوم درمان، بیمار هوشیار شد و اختلال عملکرد مغزی نداشت. نمونه CSF با روش RT PCR از نظر H1N1 مثبت شد. نتیجه رنگ آمیزی و کشت CSF منفی بود. در نمونه CSF ده عدد لنفوسیت دیده شد و از نظر پروتئین و قند نیز نرمال گزارش گردید. با تشخیص آنفالوپاتی ناشی از آنفولانزا تحت درمان ۱۰ روزه با تامیفلو قرار گرفت و با حال عمومی خوب مرخص گردید. باید دقت نمود که آنفلوانزا می تواند یکی از علل کاهش سطح هوشیاری به صورت آنسفالیت یا مننگو آنسفالیت مخصوصاً در ایام اپیدمی باشد.

واژه های کلیدی: آنسفالیت، آنفولانزای H1N1، اپیدمی

مقدمه

آنفولانزای نوع A جدید نامید (۳). این ویروس جزء خانواده ارتومیکسو ویریده است که سه گونه A، B و C دارد. ویروس های آنفولانزای نوع A به نوبه خود بر اساس آنتی ژن های هم‌گلوپتین سطحی H و نورآمینیداز N به زیر گروه هایی تقسیم می شوند (۴-۶).

مهم ترین عوارض آنفولانزا شامل پنومونی اولیه و ویروسی، پنومونی باکتریال ثانویه و پنومونی مخلوط باکتریال و ویروسی می باشد و سایر عوارض شامل عود

آنفولانزای نوع A یک بیماری حاد دستگاه تنفسی است که در اثر عفونت با انواع گونه های ویروس های آنفولانزای HxNx ایجاد می شود. در این بیماری راه های تنفسی فوقانی و تحتانی درگیر می شوند و اغلب نشانه های سیستمیک و علائم عمومی مثل تب، میالژی، تهوع و استفراغ و ضعف نیز دارند (۱، ۲). این بیماری در اوایل پاندمی ۲۰۰۹، آنفولانزای خوکی H1N1 نامیده شد (۳، ۴). بعد از مدت اندکی سازمان بهداشت جهانی آن را

E-mail: lotfdavoodi@yahoo.com

مؤلف مسئول: لطف الله داودی - قائم شهر: مرکز آموزشی درمانی رازی قائم شهر

۱. استاد، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۲. دستیار عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۳. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۴. متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 ۵. دانشجو پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱۲/۱۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۴/۶

برونشیت مزمن، آسم، سینوزیت، اوتیت مدیا و کروپ در بچه‌ها می‌باشد. برخی عوارض کم‌تر شایع می‌باشند مثل آنسفالیت، میوزیت، میوکارڈیت، پریکارڈیت، سندرم گیلن باره، سندرم شوک توکسیک. از عوارض شدید می‌توان به بیماری‌های کرونری قلبی، بیماری‌های ریوی و کلیوی اشاره نمود که همگی می‌توانند منجر به مرگ بیمار گردند (۷). در افراد مبتلا به آنفلوآنزای شدید درگیری عصبی به صورت تغییر سطح هوشیاری، تشنج و علائم فوکال عصبی تظاهر می‌نماید. تا کنون مشخص نشده است که عوارض CNS آنفلوآنزا ناشی از تاثیر مستقیم خود ویروس آنفلوآنزا است یا ناشی از پاسخ سیستم ایمنی، عفونت ویروسی سیستم عصبی مرکزی باعث مننژیت آسپتیک یا آنسفالیت و یا آنسفالوپاتی می‌شود. آنسفالیت یک پروسه التهابی در پارانشیم مغز می‌باشد که با شواهد بالینی و یا پاراکلینیکی اختلال عملکرد مغز مشخص می‌گردد اما آنسفالوپاتی به معنی اختلال عملکرد منتشر مغزی بدون وجود التهاب می‌باشد. تغییرات CSF در آنسفالیت ویروسی معمولاً به این صورت است که پلئوسیتوز لنفوسیتی همراه با افزایش پروتئین و غلظت گلوکز نرمال در CSF است. EEG در آنسفالیت تغییرات فوکال و الگوهای خاص اختلال عملکرد را نشان می‌دهد (۸،۷). هدف مطالعه حاضر معرفی بیماری بوده است که به علت کاهش سطح هوشیاری و تب در زمان اپیدمی آنفلوآنزا بستری شد و با تشخیص آنسفالیت H1N1 تحت درمان قرار گرفت.

در CBC اولیه: WBC= $4800/mm^3$ ،
 $Hb=13.1 g/dl$ ، (PMN=52/4%-Lymph=47/6%)
 PLT= $131000/mm^3$ بود. LP (Lumbar Puncture) انجام شد و نمونه CSF جهت اسمیر، کشت و شمارش سلولی با روش PCR برای بررسی از نظر آنفلوآنزا (با توجه به اپیدمی آنفلوآنزای H1N1) ارسال شد که نتیجه آن از نظر اسمیر در رنگ آمیزی گرم منفی بود و فقط ده عدد لنفوسیت دیده شد و از نظر پروتئین و قند نیز نرمال گزارش گردید. لذا داروهای آنتی بیوتیکی بیمار قطع شد ولی آسیکلوویر و تامیفلو ادامه یافت اما روز بعد که PCR جهت هرپس ویروس منفی و از نظر H1N1 مثبت گزارش شد، آسیکلوویر نیز قطع گردید و درمان قطعی با تامیفلو ادامه پیدا کرد. نمونه ترشحات

برونشیت مزمن، آسم، سینوزیت، اوتیت مدیا و کروپ در بچه‌ها می‌باشد. برخی عوارض کم‌تر شایع می‌باشند مثل آنسفالیت، میوزیت، میوکارڈیت، پریکارڈیت، سندرم گیلن باره، سندرم شوک توکسیک. از عوارض شدید می‌توان به بیماری‌های کرونری قلبی، بیماری‌های ریوی و کلیوی اشاره نمود که همگی می‌توانند منجر به مرگ بیمار گردند (۷). در افراد مبتلا به آنفلوآنزای شدید درگیری عصبی به صورت تغییر سطح هوشیاری، تشنج و علائم فوکال عصبی تظاهر می‌نماید. تا کنون مشخص نشده است که عوارض CNS آنفلوآنزا ناشی از تاثیر مستقیم خود ویروس آنفلوآنزا است یا ناشی از پاسخ سیستم ایمنی، عفونت ویروسی سیستم عصبی مرکزی باعث مننژیت آسپتیک یا آنسفالیت و یا آنسفالوپاتی می‌شود. آنسفالیت یک پروسه التهابی در پارانشیم مغز می‌باشد که با شواهد بالینی و یا پاراکلینیکی اختلال عملکرد مغز مشخص می‌گردد اما آنسفالوپاتی به معنی اختلال عملکرد منتشر مغزی بدون وجود التهاب می‌باشد. تغییرات CSF در آنسفالیت ویروسی معمولاً به این صورت است که پلئوسیتوز لنفوسیتی همراه با افزایش پروتئین و غلظت گلوکز نرمال در CSF است. EEG در آنسفالیت تغییرات فوکال و الگوهای خاص اختلال عملکرد را نشان می‌دهد (۸،۷). هدف مطالعه حاضر معرفی بیماری بوده است که به علت کاهش سطح هوشیاری و تب در زمان اپیدمی آنفلوآنزا بستری شد و با تشخیص آنسفالیت H1N1 تحت درمان قرار گرفت.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۵۲ ساله متأهل و میوه فروش بود که به علت کاهش سطح هوشیاری و تب بستری شده بود. تب و گلودرد بیمار از صبح روز قبل از پذیرش شروع شده بود. در همان شب ضعف و بی حالی پیدا کرده بود و از نیمه شب، تب بیمار افزایش یافته بود و لرز و تعریق به علائمشان اضافه شده بود و در صبح روز بعد با کاهش سطح هوشیاری و تب بستری شد. در بدو ورود

حلق بیمار نیز از نظر H1N1 مثبت گزارش شد. در روز سوم هوشیاری بیمار بهتر شد اما تعریق، میالژی و سرفه که از آن‌ها شکایت داشت، از این روز به تدریج کاهش یافت به طوری که در روز نهم بستری حال عمومی خوبی داشت و فقط از سرفه‌های خشک شاکی بود و در نهایت در روز دهم با حال عمومی خوب و با تشخیص نهایی آنسفالیت آنفلوآنزای H1N1 مرخص گردید.

بحث

شایع‌ترین عوارض عفونت ویروس آنفلوآنزا مربوط به سیستم تنفسی می‌باشد اما در هنگام اپیدمی سایر اختلالات ناشی از این ویروس را در تشخیص باید لحاظ کرد (۱۰،۹). اختلال CNS ناشی از آنفلوآنزا به همراه آنسفالیت/آنسفالوپاتی یک عارضه نادر اما جدی با مرگ و میر بالا و همراه با عوارض عصبی است. این عارضه اغلب مورد توجه پزشکان قرار نمی‌گیرد (۱۱). مطالعه حاضر اولین مورد گزارش آنسفالیت ناشی از آنفلوآنزا در شمال ایران بوده است که مرد ۵۲ ساله با تشخیص آنسفالیت ناشی از آنفلوآنزا تحت درمان قرار گرفت. عوارض عصبی ناشی از آنفلوآنزا مانند بیماری خواب، گیلن باره، میلیت عرضی و آنسفالوپاتی حاد نکروزان از سال ۱۹۱۸ گزارش شده‌اند (۱۲،۱۰). درگیری CNS طی آنفلوآنزا شامل انواع سندرم هاست و وقوع آن در اغلب موارد در کودکان بیش‌تر از بزرگسالان است و شامل آنسفالوپاتی و آنسفالیت می‌باشد.

آنسفالیت ناشی از آنفلوآنزای A یا B در ۸/۵ درصد از بیماران بالغ و در ۱۰ درصد از کودکان با یافته‌های ویروالژی مثبت دیده شده است و لازم به ذکر است که آنسفالیت ناشی از آنفلوآنزای نوع A بیش‌تر گزارش شده است. در این درگیری‌های سیستم عصبی تشخیص ویروالژی ضروری بوده و شامل تشخیص آنتی‌ژن ویروس، تشخیص RNA ویروس با روش PCR و

تشخیص‌های سرولوژیکی است و تصویربرداری عصبی با CT و MRI از مغز ارزش پیش‌آگهی دارد (۱۳،۹). در بیمار مورد مطالعه حاضر نیز تشخیص بر اساس نتیجه مثبت برای ویروس آنفلوآنزای H1N1 از نمونه CSF و ترشحات حلق بیمار و ارزیابی بالینی بیمار صورت پذیرفت. پاتوفیزیولوژی آنفلوآنزا همراه آنسفالوپاتی شناخته نشده است و ممکن است به علت تهاجم ویروسی به CNS، سیتوکین‌های پیش‌التهابی، اختلالات متابولیک و حساسیت‌های ژنتیکی باشد. در پاندمی ۲۰۰۹ مکزیک، ۸ بیمار آنسفالیت مرتبط با آنفلوآنزا مشاهده شد و همگی با اوسلتامیویر و متیل پردنیزولون درمان شدند. در پاندمی آنفلوآنزای مکزیک، بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی ناشی از آنفلوآنزای (A) H1N1 همه مسن‌تر از افراد با آنفلوآنزای فصلی بودند (۱۴).

از طرفی Morishima و همکاران گزارش کردند که در ژاپن هفتاد درصد از بیماران با آنسفالوپاتی آنفلوآنزای فصلی زیر ۵ سال سن داشتند (۱۵). در سال ۲۰۰۹ در آمریکا ۴ مورد آنفلوآنزای H1N1 (A) گزارش شد که به دنبال علائم اولیه آنفلوآنزا دچار عوارض نورولوژیک شده بودند و از این تعداد ۲ نفر دچار آنسفالوپاتی بودند و همگی تب بالای ۳۸ درجه داشتند و با اوسلتامیویر درمان شدند (۱۶). بیمار مبتلا به آنسفالیت ناشی از آنفلوآنزا در مطالعه حاضر با درمان ۱۰ روزه با تامیفلو با حال عمومی خوب مرخص شد. برای بیمارانی که بیماری تنفسی و علائم نورولوژیک دارند، تست‌های تشخیصی از جمله ویروس آنفلوآنزا توصیه می‌شود و ضروری است درمان ضد ویروس برای هر بیمار بستری که علائم نورولوژیک دارد و مشکوک به آنفلوآنزای فصلی یا H1N1 است، در اسرع وقت شروع شود (ENREF 17، ۱۸، ۱۷). نهایتاً باید دقت نمود که آنفلوآنزا می‌تواند یکی از علل کاهش سطح هوشیاری به صورت آنسفالیت یا مننگو آنسفالیت مخصوصاً در ایام اپیدمی باشد.

References

1. Yu H, Feng Z, Zhang X, Xiang N, Huai Y, Zhou L, et al. Human influenza A (H5N1) cases, urban areas of People's Republic of China, 2005–2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(7): 1061-1064.
2. Haghshenas MR, Asgari A, Babamahmoodi F, Rezai MS, Tabrizi A, Nandoost S. Prevalence of Influenza A/H1N1 Virus in North of Iran (Mazandaran), 2009-2011. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 22(92): 50-57.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(15): 400-402.
4. Najafi N, Davoudi AR, BabaMahmoodi F, Tayebi A, Alian S, Ghassemian R, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of patients hospitalized with 2009 pandemic influenza in north of Iran. *Caspian J Intern Med* 2012; 3(1): 377-381.
5. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1936-1944.
6. Haghshenas M, Jafarian E, Babamahmoodi F, Tabrizi A, Nandoost S, Alizadeh-Navaei R. Prevalence of influenza A/H3N2 virus in northern Iran from 2011 to 2013. *Caspian J Intern Med* 2015; 6(2): 116-119.
7. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2010; 59(RR8).
8. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases: Elsevier Health Sciences; 2014.
9. Babamahmoodi F, Davoodi AR, Ghasemian R, Delavarian L. Report of two rare complications of pandemic influenza A (H1N1). *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(2): 204-207.
10. Davoudi AR, Maleki AR, Beykmohammadi AR, Tayebi A. Fulminant myopericarditis in an immunocompetent adult due to pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus infection. *Scand J Infect Dis* 2012;44(6): 470-472.
11. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(3): 305-311.
12. Melonari P, Rodríguez SaaC, Abate H. Influenza A pH1N1 meningoencephalitis: a case report. *Arch Argent pediatr.* 2013; 111(1): e10-13.
13. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003; 28(3): 225-32.
14. Fuchigami T, Imai Y, Hasegawa M, Ishii W, Endo A, Arakawa C, et al. Acute encephalopathy with pandemic (H1N1) 2009 virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28(10): 998-1002.
15. Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35(5): 512-517.

16. Pratt R. Pandemic H1N1 influenza: a threat to infant health. *Infection* 2009; 6(1): 24-28.
17. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003–2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004; 114(5): e626-e33.
18. Nandost Kenari S, Haghshenas M, Mirzaei M, Rezaee MS, Tabrizi A. Prevalence of Influenza A Viruses in Patients with Flu Symptoms Attending Mazandaran Provinces Health Centers, 2009-2013. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(119) :1-10.