

Grażyna Bugaj¹, Anna Mania¹, Agnieszka Górna², Karol Lubarski¹,
Katarzyna Mazur-Melewska¹, Magdalena Figlerowicz¹

Otrzymano: 19.05.2023

Zaakceptowano: 29.08.2023

Opublikowano: 05.12.2023


Ocena podstawowych parametrów immunologicznych u dzieci ze stanami napadowymi w przebiegu ostrej infekcji

Assessment of basic immunological parameters in children with seizure disorders during acute infection

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

² Zakład Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Grażyna Bugaj, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, e-mail: grazyna.bugaj@op.pl

 <https://doi.org/10.15557/PiMR.2023.0036>

ORCID iDs

1. Grażyna Bugaj <https://orcid.org/0000-0003-3054-1580>

2. Anna Mania <https://orcid.org/0000-0003-0141-2560>

3. Agnieszka Górna <https://orcid.org/0000-0001-5109-3188>

4. Karol Lubarski <https://orcid.org/0000-0003-2354-4484>

5. Katarzyna Mazur-Melewska <https://orcid.org/0000-0003-2695-4649>

6. Magdalena Figlerowicz <https://orcid.org/0000-0003-4731-0658>

Streszczenie

Wprowadzenie i cel: Celem pracy była ocena podstawowych parametrów immunologicznych u dzieci ze stanami napadowymi w przebiegu ostrej infekcji. **Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w okresie od 19 stycznia 2017 do 5 grudnia 2020 roku w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej w Poznaniu. Badaniem objęto 121 pacjentów w wieku 5–188 miesięcy: 64 z drgawkami gorączkowymi i 11 z padaczką uogólnioną. Grupę kontrolną stanowiło 46 pacjentów z opóźnionym rozwojem psychomotorycznym, intelektualnym, całościowymi zaburzeniami rozwoju i deficytami neurologicznymi. Analizowano morfologię krwi obwodowej z rozmazem krwinek białych, wskaźniki reakcji zapalnej, stężenia immunoglobulin – IgG, IgA, IgM i etiologię infekcji. Parametry zbadano przy użyciu standardowych metod laboratoryjnych. **Wyniki:** W grupie drgawek gorączkowych wykazano niższe stężenie IgG, a w grupie drgawek gorączkowych prostych niższe stężenie IgA w porównaniu z pacjentami po napadzie padaczkowym. U pacjentów z pierwszorazowymi napadami drgawek gorączkowych prostych wykazano niższe stężenie IgG w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów z padaczką uogólnioną i zakażeniem ludzkim wirusem *herpes* typu 6 (HHV-6) odnotowano niższe stężenie IgG w porównaniu z pacjentami niezakażonymi. U pacjentów z pierwszorazowymi napadami drgawek gorączkowych złożonych stwierdzono najniższą liczbę limfocytów w odniesieniu do grupy kontrolnej. Najniższą liczbę neutrofilów i leukocytów wykazano u pacjentów zakażonych HHV-6 z drgawkami gorączkowymi prostymi w odniesieniu do pacjentów niezakażonych. **Wnioski:** Monitorowanie podstawowych parametrów hematologicznych i stężeń immunoglobulin jest przydatne w diagnostyce stanów napadowych u dzieci. Testy przesiewowe umożliwiają wstępną ocenę ilościową odpowiedzi humoralnej, komórkowej i upośledzenia fagocytozy.

Słowa kluczowe: infekcja, drgawki gorączkowe, parametry immunologiczne, HHV-6, padaczka uogólniona

Abstract

Introduction and objective: The objective of the study was to assess basic immunological parameters in children presenting with seizure disorders during acute infection. **Materials and methods:** The study was conducted from 19 January 2017 to 5 December 2020 at the Department of Infectious Diseases and Child Neurology in Poznań, and involved 121 patients aged 5–188 months: 64 with febrile seizures and 11 with generalised epilepsy. The control group comprised 46 patients with delayed psychomotor and intellectual development, pervasive developmental disorders, and neurodeficits. A complete blood count with differential white cell count, inflammatory markers, immunoglobulin classes (IgG, IgA, IgM), and the aetiology of infection were analysed using standard laboratory methods in all the cases. **Results:** Lower IgG was found in the febrile seizures group, and lower IgA was observed in the simple febrile seizure group compared to the patients after epileptic seizures. Patients with first-time simple febrile seizures showed lower IgG levels than the control group. Patients with generalised epilepsy and human herpesvirus 6 (HHV-6) showed lower IgG than the non-infected subjects. Patients with first-time complex febrile seizures had the lowest lymphocyte count compared to the control group. The lowest neutrophil count and total leukocyte count were found in HHV-6-infected patients with simple febrile seizures compared to the non-infected patients. **Conclusions:** Monitoring basic haematological parameters and immunoglobulin levels is an effective strategy in the diagnosis of seizure disorders in children. Screening tests provide an initial quantitative assessment of humoral and cellular responses, as well as impaired phagocytosis.

Keywords: infection, febrile seizures, immunological parameters, HHV-6, generalised epilepsy

WPROWADZENIE

Zaburzenia napadowe u dzieci charakteryzują się różnorodnymi objawami klinicznymi w zależności od charakteru napadu – padaczkowego lub niepadaczkowego. Padaczka występuje częściej w wieku dziecięcym niż u osób dorosłych. W Europie wskaźnik zachorowalności na padaczkę u dzieci poniżej 1. roku życia wynosi 146/100 000, a do 10. roku życia – 63/100 000 dzieci rocznie⁽¹⁾. Według Korffa i Dale’a średnia częstość występowania nawracających napadów bezgorączkowych w krajach rozwiniętych wynosi 3,5–5/1000 dzieci, a łączny wskaźnik zapadalności na padaczkę do 15. roku życia – około 0,8%⁽²⁾. Z kolei drgawki gorączkowe (DG) są najczęstszym zaburzeniem drgawkowym u dzieci w wieku między 6. miesiącem a 5. rokiem życia i występują u 2–5% dzieci. Częstość występowania tej choroby różni się w poszczególnych krajach. W Ameryce Północnej i Europie Zachodniej wynosi 2–5%, w południowych Indiach – 10,3%, w Chinach – 0,5–1,5%, w Japonii – 8,8%^(3–7). W Polsce DG występują u 2,9% dzieci⁽⁸⁾. Klasyczny zespół DG z pojedynczym napadem występuje u 70% dzieci, u 30% napady występują wielokrotnie⁽⁹⁾. Wiek dziecka i niedojrzałość ośrodkowego układu nerwowego (OUN) mają istotne znaczenie dla występowania obu chorób. Semiotyka napadów padaczkowych (NP) u dzieci jest zróżnicowana w czasie – im dziecko jest młodsze, tym częściej występują różne typy NP^(1,10). Podobnie podział DG na proste (DGP) i złożone (DGZŁ) z wyodrębnieniem drgawek gorączkowych prostych plus (DGP+) zależy od typu napadów, czasu trwania i ich częstotliwości w ciągu 24 godzin^(5,6,11). Typ DG warunkuje dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Autorzy podają różną częstość występowania DGP i DGZŁ. DGP stanowią około 2/3 napadów gorączkowych^(3,5,6).

Etiopatogeneza obu chorób jest złożona. Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (International League Against Epilepsy, ILAE) w klasyfikacji z 2017 roku wymienia czynniki etiologiczne padaczek: strukturalne, genetyczne, zakaźne, metaboliczne, immunologiczne i nieznanne⁽¹²⁾. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym DG są infekcje wirusowe. Obie jednostki chorobowe mają związek z reakcją zapalną. Wskutek wzbudzenia układu odpornościowego (UO) wytwarzane są cytokiny prozapalne (CP), które wykazują działanie pirogenne i prodrgawkowe. Komórkom glejowym, zwłaszcza mikrogleju, przypisuje się szczególną rolę w odpowiedzi zapalnej i aktywności drgawkowej z powodu lokalnej produkcji CP. Ekspresja cytokin w mózgu jest niewielka i ulega zwiększeniu podczas NP. Innym patomechanizmem NP jest aktywacja limfocytów T i B z wytwarzaniem autoprzeciwciał. Autoprzeciwciała przeciweuronalne odgrywają rolę w patogenezie padaczki lekoopornej na podłożu autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom glutaminergicznym (*glutamatergic receptor*, GluR3) w zapaleniu mózgu Rasmussena, *N*-metylo-*D*-asparagininianu – NMDAR, białkom (*leucine-rich glioma-inactivated protein 1*, LGI1;

contactin-associated protein-like 2, CASPR2) kompleksu kanałów potasowych bramkowanych napięciem (*voltage-gated potassium channels*, VGKC) w limbicznym zapaleniu mózgu^(13–15).

Oprócz infekcji na występowanie DG wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe. W epidemiologii DG wymienia się także zależność DG od pór roku, dnia i miesięcy. Schuchmann i wsp. zbadali rolę zasadowicy oddechowej w pobudliwości neuronów. Według tych autorów w patogenezie DG odgrywają rolę niedobory immunoglobulin (Ig) – IgG, IgA, IgM i podklas IgG2, IgG4. Zaburzenia stężenia Ig mogą zwiększać podatność na infekcje lub mogą mieć związek z patogenezą DG^(10,16–21). Zubiel i wsp. wskazali na zaburzenia swoistej odporności humoralnej u pacjentów z DG, szczególnie jednokrotnymi. Badacze przypuszczają, że przyczyną tego najczęstszego zespołu DG są zaburzenia autoimmunologiczne⁽⁹⁾. W prezentowanym badaniu oceniono podstawowe parametry hematologiczne i stężenia IgG, IgA, IgM w celu wykazania przydatności testów przesiewowych w diagnostyce stanów napadowych u dzieci w aspekcie oceny dysfunkcji układu odpornościowego. Zbadano wpływ ludzkiego wirusa *herpes 6* (*human herpesvirus 6*, HHV-6) na badane parametry układu odpornościowego.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w okresie od 19 stycznia 2017 do 5 grudnia 2020 roku w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Szpitala im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badanie miało charakter analizy klinicznej, którą objęto 121 pacjentów w wieku od 5 do 188 miesięcy. Kryterium wykluczającym z badania dla wszystkich pacjentów był stwierdzony niedobór odporności. Grupa badana obejmowała 64 pacjentów po napadzie DG, 11 po NP w przebiegu ostrej infekcji. Dziewięcioro pacjentów miało zdiagnozowaną padaczkę uogólnioną (PU), 2 połączone – uogólnioną i ogniskową (zespół Dravet; mutacja *SCN1A*). Grupę kontrolną (GK) stanowiło 46 pacjentów z opóźnionym rozwojem psychomotorycznym, umysłowym, całościowymi zaburzeniami rozwoju i deficytami neurologicznymi, przyjętych do planowej diagnostyki. Kryteriami wykluczającymi z GK były: DG i padaczka w wywiadzie, objawy infekcji. Kryteriami włączającymi do grupy DG były: drgawki związane z gorączką $\geq 38^{\circ}\text{C}$, wiek 6–60 miesięcy, brak dowodów na infekcję OUN lub stan zapalny. Kryteriami wykluczającymi z grupy DG były: zakażenie OUN, ostre zaburzenia metaboliczne wywołujące drgawki, napady bezgorączkowe w wywiadzie⁽²²⁾. W zależności od typu napadów DG (uogólnione lub ogniskowe), częstotliwości napadów w ciągu 24 godzin i czasu trwania (punkt odcięcia 10 min między DGP a DGZŁ wg Hesdorffer i wsp.⁽²³⁾) pacjentów włączono do grupy DGP lub DGZŁ⁽²²⁾. W kolejnej grupie byli pacjenci z nowym typem DGP+, zaproponowanym przez Grill i Nga w 2013 roku – fenotyp DGP i >1 napad w ciągu 24 godzin⁽⁶⁾. Do badania nie włączono pacjentów z DG lub

NP w przebiegu zakażenia drugim koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) z powodu hospitalizacji na oddziale izolacyjnym. W okresie badania u hospitalizowanych pacjentów nie stwierdzono gorączkowego stanu padaczkowego (GSP).

Funkcjonowanie układu odpornościowego oceniono przy wykorzystaniu testów przesiewowych. Badanym parametrem immunologicznym były stężenia Ig – IgG, IgA, IgM (mg/dl) oznaczane w surowicy krwi. Analizowano liczbę białych krwinek (*white blood count*, WBC – G/l), neutrofilii (Neu – G/l) i limfocytów (Limf – G/l). Zbadano markery stanu zapalnego – odczyn Biernackiego (OB – mm/h), białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP – mg/dl), prokalcytoninę (*procalcitonin*, PCT – ng/ml). W etiologii infekcji uwzględniono wirusy z rodziny *Herpesviridae*: cytomegalii (*cytomegalovirus*, CMV), Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*, EBV) i HHV-6. W zależności od wskazań klinicznych identyfikowano czynniki etiologiczne zakażenia dróg oddechowych, układu moczowego i przewodu pokarmowego. W przypadku podejrzenia zakażenia OUN badano płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR). Przed punkcją lędźwiową i w trakcie diagnostyki wykonywano badania neuroobrazowe oraz elektroencefalograficzne.

Parametry: WBC, Neu, Limf, OB, CRP, PCT oznaczono standardowymi metodami diagnostyki laboratoryjnej. Stężenia IgG, IgA, IgM oznaczono ilościową metodą immunoturbidymetryczną w analizatorze Alinity c. Zakażenia HHV-6, wirusem grypy, wirusem syncytium nabłonka oddechowego (*respiratory syncytial virus*, RSV) potwierdzono jakościowym testem reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (*real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR) we krwi/wymazie z nosogardła. U 1 pacjenta jakościowym testem RT-PCR badano wydzielinę z dróg oddechowych. Zakażenia CMV i EBV potwierdzono w próbkach krwi jakościowym testem immunochemicznym w analizatorze Alinity i. Zakażenia wirusowe przewodu pokarmowego (rotawirusy, adenowirusy) potwierdzono szybkim jakościowym testem kasetowym metodą immunochromatografii w kale. Zakażenia bakteryjne układu oddechowego, układu moczowego i przewodu pokarmowego potwierdzono w badaniach mikrobiologicznych metodą posiewu wymazu z gardła, aspiratu tchawiczego, moczu i stolca.

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne wykonano w programie Statistica v.13 (Dell Inc., 2016, Tulsa, OK, USA). Wyniki analiz zmiennych wyrażonych w skali ilościowej przedstawiono za pomocą mediany (*M*) kwartyli dolnego i górnego (*interquartile range*, IQR) oraz wartości średnich i odchyłeń standardowych. Dla zmiennych ilościowych sprawdzono zgodność ich rozkładu z krzywą Gaussa. Z powodu braku zgodności z rozkładem normalnym analizę przeprowadzono nieparametrycznym testem ANOVA Kruskala–Wallisa dla wielu grup. W przypadku wykrycia różnic zastosowano

Parametr	Liczba	Średnia ± SD	M (IQR)
Wiek [mies.]	–	41,41 ± 37,47	29 (17–48)
Płeć – K/M	55/66	–	–
WBC [G/l]	–	10,39 ± 5,61	8,65 (6,48–12,98)
Neu [G/l]	–	5,51 ± 5,08	3,79 (2,15–7,04)
Limf [G/l]	–	3,67 ± 2,26	2,99 (2,05–5,03)
OB [mm/h]	–	13,48 ± 12,83	10 (6–17)
CRP [mg/dl]	–	1,43 ± 2,58	0,24 (0,2–1,3)
PCT [ng/ml]	–	0,63 ± 1,94	0,09 (0,03–0,36)
IgG [mg/dl]	–	624,74 ± 250,58	598 (439,5–778,5)
IgA [mg/dl]	–	63 ± 55,77	45 (29–72)
IgM [mg/dl]	–	79,33 ± 36,02	72,5 (51,5–98)

CRP – *C-reactive protein*, białko C-reaktywne; IgA – immunoglobulina A; IgG – immunoglobulina G; IgM – immunoglobulina M; K – kobiety; Limf – limfocyty; M (IQR) – mediana (*interquartile range*, zakres międzykwartylowy); Neu – neutrofile; OB – odczyn Biernackiego; PCT – *procalcitonin*, prokalcytonina; SD – *standard deviation*, odchylenie standardowe; WBC – *white blood count*, liczba białych krwinek.

Tab. 1. Charakterystyka badanej grupy, n = 121

test wielokrotnych porównań. Do porównania odsetka płci zastosowano test chi-kwadrat oraz test między dwoma wskaźnikami struktury. Wyniki analiz statystycznych przyjęto za istotne statystycznie dla $p < 0,05$.

Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – nr 1281/18. Prawni opiekunowie dzieci wyrazili pisemną, świadomą zgodę na ich udział w badaniu. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tab. 1.

WYNIKI

Pacjenci

W grupie badanej liczącej 75 pacjentów z drgawkami mediana wieku pacjentów z DG wynosiła 21,5 miesiąca, z PU – 124 miesiące. Strukturę badanych grup pod względem podziału, liczby, wieku i płci pacjentów przedstawiono w tab. 2–5. W grupie DG było 48/64 (75%) pacjentów z pierwszorazowymi napadami (PN) drgawek, mediana wieku 18 miesięcy. Z kolejnymi napadami (KN) drgawek hospitalizowano 16/64 (25%) pacjentów, mediana wieku 28,5 miesiąca. We wszystkich grupach DG przeważali pacjenci z PN drgawek – DGP 29/43 (67,4%); DGP+ 9/10 (90%); DGZŁ 10/11 (90,9%). U 14/43 (32,6%) pacjentów z DGP wystąpiły KN drgawek – drugi u 7, trzeci u 4, czwarty u 1, piąty u 2 pacjentów. W grupie DGP+ i DGZŁ KN drgawek wystąpiły u pojedynczych pacjentów, odpowiednio drugi i trzeci epizod. W grupie PU u wszystkich pacjentów występowały KN drgawek.

Wyniki badań laboratoryjnych

Pacjenci z DGZŁ i PN charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami Neu i najniższymi wartościami Limf w porównaniu z GK. U pacjentów z PU stwierdzono niższe

Parametr	DGP (n = 43) M (IQR)	DGP+ (n = 10) M (IQR)	DGZŁ (n = 11) M (IQR)	PU (n = 11) M (IQR)	GK (n = 46) M (IQR)	p	p dla wielokrotnych porównań
Wiek [mies.]	22 (15–38)	17 (12–32)	22 (13–42)	124 (72–156)	37 (22–68)	0,00008*	DGP vs PU 0,0004 DGP+ vs PU 0,002 DGZŁ vs PU 0,02
Płeć – K/M	20/23; 46,5%/53,5% p = 0,509	2/8; 20%/80% p = 0,007	9/2; 81,8%/18,2% p = 0,003	8/3; 72,7%/27,3% p = 0,035	16/30; 35%/65% p = 0,004	0,007*	–
WBC [G/l]	9,38 (6,18–16,48)	7,34 (5,1–12,52)	13,9 (7,09–18,54)	8,68 (6,16–10,97)	8,29 (6,77–11,32)	0,463	–
Neu [G/l]	6,18 (1,87–2,70)	3,32 (1,17–7,62)	7,05 (5,01–13,12)	4,30 (3,37–6,56)	2,69 (2,14–4,28)	0,005*	DGZŁ vs GK 0,01
Limf [G/l]	2,43 (1,99–4,54)	3,62 (1,37–5,82)	1,58 (1,28–2,58)	2,05 (1,62–3,01)	4,44 (3,01–5,41)	0,000056*	DGP vs GK 0,005 DGP+ vs GK 0,001 DGZŁ vs GK 0,02
OB [mm/h]	13 (8–24)	11 (7–12)	17 (11–24)	8 (4–12)	6 (4–9)	0,00001*	DGP vs GK 0,000006 DGZŁ vs GK 0,0006
CRP [mg/dl]	1,07 (0,37–4,75)	1,01 (0,28–3,52)	0,53 (0,2–2,92)	0,2 (0,2–1,35)	0,2 (0,2–0,2)	0,00001*	DGP vs GK 0,0000001 DGP+ vs GK 0,001 DGZŁ vs GK 0,04
PCT [ng/ml]	0,32 (0,13–0,67)	0,27 (0,09–1,82)	0,17 (0,05–0,22)	0,03 (0,02–0,10)	0,03 (0,02–0,05)	0,00001*	DGP vs GK 0,0000001 DGP+ vs GK 0,0002 DGZŁ vs GK 0,008 DGP vs PU 0,007
IgG [mg/dl]	556 (384–652)	546,5 (390–599)	538 (329–660)	955 (757–1128)	683,5 (449–873)	0,0003*	DGP vs PU 0,0009 DGP+ vs PU 0,01 DGZŁ vs PU 0,02
IgA [mg/dl]	43,5 (28–58)	40 (34–43)	37 (26–57)	134 (37–236)	54 (28–100)	0,02*	DGP vs PU 0,04
IgM [mg/dl]	74 (56–96)	54,5 (51–63)	74 (51–121)	87 (59–130)	72,5 (49–98)	0,21	–

* p < 0,05.
CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **DGP** – drgawki gorączkowe proste; **DGP+** – drgawki gorączkowe proste plus; **DGZŁ** – drgawki gorączkowe złożone;
GK – grupa kontrolna; **IgA** – immunoglobulina A; **IgG** – immunoglobulina G; **IgM** – immunoglobulina M; **K** – kobiety; **Limf** – limfocyty; **M** – mężczyźni;
M (IQR) – mediana (interquartile range, zakres międzykwartyłowy); **Neu** – neutrofile; **OB** – odczyn Biernackiego; **PCT** – procalcitonin, prokalcytonina; **PU** – padaczka uogólniona; **WBC** – white blood count, liczba białych krwinek.

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna badanych grup

wartości Limf w porównaniu z GK. U pacjentów z PN DGP wartość OB była najwyższa w porównaniu z GK. Najwyższe stężenie CRP stwierdzono u pacjentów z KN DGP, a PCT – z PN DGP+ w porównaniu z GK.

Uwzględniając wartości referencyjne laboratorium szpitala dla Ig, stwierdzono obniżone stężenia Ig, częściej IgA i IgG niż IgM. W grupie DGP obniżone stężenia Ig wykazano u 31/43 (72,1%) pacjentów, DGP+ u 8/10 (80%), DGZŁ u 6/11 (54,5%), PU u 4/11 (36,4%), GK u 24/46 (52,2%). Obniżone stężenia Ig występowały częściej u pacjentów z DG niż z PU, częściej u pacjentów z DGP (48,4%) i DGP+ (12,5%) niż z DGZŁ (9,4%). Z powodu małej liczebności grup przyjęto jednolitą normę dla parametru Ig. Stężenia IgG były istotnie niższe w grupie DG w porównaniu z grupą PU, najniższe u pacjentów z DGZŁ – 538 mg/dl. Stężenie IgA było istotnie niższe u pacjentów z DGP w porównaniu z pacjentami z PU. W grupie PN DGP stężenie IgG było istotnie niższe w porównaniu z GK. Wyniki przedstawiono w tab. 2 i 3.

Wyniki badań pacjentów po napadzie padaczkowym w przebiegu ostrej infekcji z gorączką/bez gorączki

Po NP w przebiegu ostrej infekcji hospitalizowano 4 pacjentów z gorączką (PU/IZT) i 7 bez gorączki (PU/IBT). Częściej hospitalizowani byli starsi pacjenci z IBT. W obu grupach wartości Limf były istotnie niższe, najniższe

u pacjentów z PU/IZT. Stężenia CRP i PCT były istotnie wyższe u pacjentów z PU/IZT. W obu grupach stężenia Ig były wyższe niż w GK, istotnie wyższe były stężenia IgG w grupie PU/IBT. Nie wykazano zależności pomiędzy obecnością NP z gorączką a stężeniami IgG, IgA, IgM u pacjentów z PU. Wyniki przedstawiono w tab. 4.

W grupie PU pojedynczy napad padaczkowy wystąpił u 8 pacjentów, w tym u 3 z gorączką. U 2 pacjentów z grupy PU/IBT wystąpiły napady gromadne (NG), w tym u 1 pacjenta wystąpił stan padaczkowy (SP). W grupie PU/IZT SP wystąpił u 1 pacjenta. W przypadku 2 pacjentów potwierdzono zakażenie bakteryjne – *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*. Klinicznie u 1 pacjenta rozpoznano ostre zapalenie migdałków podniebiennych, u kolejnego zapalenie płuc z równoczesnym zakażeniem układu moczowego – ten pacjent był hospitalizowany na Oddziale Intensywnej Terapii Pediatrycznej z powodu SP. Zakażenie HHV-6 potwierdzono u 1 pacjenta, obraz kliniczny odpowiadał rumieniowi nagłemu (RN). W przypadku 1 pacjenta nie ustalono czynnika etiologicznego infekcji, klinicznie stwierdzono infekcję górnych dróg oddechowych (GDO). W grupie PU/IBT przeważały zakażenia wirusowe, które potwierdzono u 3 pacjentów: HHV-6, CMV, EBV. Zakażenie HHV-6 przebiegało bez wysypki, z infekcją GDO. Zakażenia EBV i CMV były skąpoobjawowe. W przypadku 4 pacjentów nie ustalono czynnika etiologicznego infekcji. U 2 stwierdzono infekcję GDO, w tym u 1 przewlekłe zapalenie zatok w badaniu tomografii

Parametr	DGP (n = 43)		DGP+ (n = 10)		DGZł (n = 11)		PU; KN (n = 11) M (IQR)	GK (n = 46) M (IQR)	p	p dla wielokrotnych porównań
	PN (n = 29) M (IQR)	KN (n = 14) M (IQR)	PN (n = 9) M (IQR)	KN (n = 1) M (IQR)	PN (n = 10) M (IQR)	KN (n = 1) M (IQR)				
Wiek [mies.]	18 (13,75–30,25)	33 (24–58)	17 (11,75–33,5)	29 –	23,5 (13–42)	22 –	124 (72–156)	37 (22–68)	0,00006*	DGP PN vs GK 0,0001 PU KN vs GK 0,02
Płeć – K/M	15/14 p = 0,76	5/9 p = 0,14	2/7 p = 0,02	0/1 p = 0,33	8/2 p = 0,007	1/0 p = 0,30	8/3 p = 0,035	16/30 p = 0,004	0,033*	–
WBC [G/l]	9,11 (6,33–13,27)	12,75 (4,46–18,33)	7,41 (4,63–12,69)	7,27 –	12,23 (7,09–18,54)	17,37 –	8,68 (6,16–10,97)	8,29 (6,77–11,32)	0,679	–
Neu [G/l]	4,55 (2,04–7,79)	9,26 (1,87–15,55)	3,75 (1,62–7,92)	0,72 –	7,01 (4,81–13,06)	13,12 –	4,30 (3,37–6,56)	2,69 (2,14–4,28)	0,009*	DGZł PN vs GK 0,01
Limf [G/l]	2,58 (2,15–5,51)	2,11 (1,51–2,57)	3,56 (1,31–4,81)	5,82 –	1,34 (1,27–2,61)	2,19 –	2,05 (1,62–3,01)	4,44 (3,01–5,41)	0,00004*	DGZł PN vs GK 0,002 DGP KN vs GK 0,0002 PU KN vs GK 0,01
OB [mm/h]	18 (9–24)	12 (7–35)	10 (7–12)	12 –	17 (12–24)	11 –	8 (4–12)	6 (4–9)	0,00002*	DGP PN vs GK 0,00001 DGZł PN vs GK 0,0004 DGP KN vs GK 0,03
CRP [mg/dl]	0,92 (0,45–2,95)	1,98 (0,2–5,26)	1,25 (0,56–4,18)	0,2 –	0,66 (0,2–2,92)	0,2 –	0,2 (0,2–1,35)	0,2 (0,2–0,2)	<0,000001*	DGP PN vs GK 0,0000001 DGP+ PN vs GK 0,0001 DGZł PN vs GK 0,009 DGP KN vs GK 0,002
PCT [ng/ml]	0,34 (0,14–0,54)	0,27 (0,07–2,11)	0,37 (0,14–1,82)	0,09 –	0,17 (0,05–0,22)	0,20 –	0,03 (0,02–0,1)	0,03 (0,02–0,05)	0,000001*	DGP PN vs GK 0,0000001 DGP+ PN vs GK 0,00009 DGZł PN vs GK 0,009 DGP KN vs GK 0,00004
IgG [mg/dl]	530 (353,5–652)	595 (491,5–666,8)	519 (381,5–624)	576 –	559 (428–660)	329 –	955 (757–1128)	683,5 (449–873)	0,001*	DGP PN vs GK 0,01
IgA [mg/dl]	36 (23,75–45,25)	55 (46–64)	44 (33–42)	58 –	42 (27–57)	22 –	134 (37–236)	54 (28–100)	0,07	–
IgM [mg/dl]	74 (54,75–89,25)	76 (57,75–117,75)	56 (50,75–64,00)	51 –	79,5 (66–121)	51 –	87 (59–130)	72,5 (49–98)	0,304	–

* p < 0,05.
CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **DGP** – drgawki gorączkowe proste; **DGP+** – drgawki gorączkowe proste plus; **DGZł** – drgawki gorączkowe złożone;
GK – grupa kontrolna; **IgA** – immunoglobulina A; **IgG** – immunoglobulina G; **IgM** – immunoglobulina M; **K** – kobiety; **KN** – kolejne napady; **Limf** – limfocyty;
M – mężczyźni; **M (IQR)** – mediana (interquartile range, zakres międzykwartyłowy); **Neu** – neutrofile; **OB** – odczyn Biernackiego; **PCT** – procalcitonin, prokalcytonina;
PN – pierwszorazowe napady; **PU** – padaczka uogólniona; **WBC** – white blood count, liczba białych krwinek.

Tab. 3. Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna badanych grup z pierwszorazowymi i kolejnymi napadami drgawek gorączkowych, kolejnymi napadami padaczkowymi

Parametr	PU (n = 11) IZT (n = 4) M (IQR)	GK (n = 46) M (IQR)	p	PU (n = 11) IBT (n = 7) M (IQR)	GK (n = 46) M (IQR)	p
Wiek [mies.]	65 (14,5–126)	37 (22–68)	0,681	140 (74–168)	37 (22–68)	0,000*
Płeć – K/M	3/1	16/30	0,147	5/2	16/30	0,077
WBC [G/l]	7,81 (5,53–16,28)	8,29 (6,77–11,32)	0,844	8,68 (7,07–10,97)	8,29 (6,77–11,32)	0,864
Neu [G/l]	4,79 (3,84–5,74)	2,69 (2,14–4,28)	0,179	4,3 (1,97–8,16)	2,69 (2,14–4,28)	0,151
Limf [G/l]	1,5 (1,27–1,74)	4,44 (3,03–5,24)	0,022*	2,62 (1,99–3,62)	4,44 (3,03–5,24)	0,007*
OB [mm/h]	8 (4–24)	6 (4–9)	0,488	8 (4–12)	6 (4–9)	0,591
CRP [mg/dl]	0,78 (0,2–1,55)	0,2 (0,2–0,2)	0,049*	0,2 (0,2–1,3)	0,2 (0,2–0,2)	0,052
PCT [ng/ml]	0,46 (0,10–0,91)	0,03 (0,02–0,03)	0,004*	0,03 (0,02–0,04)	0,03 (0,02–0,03)	0,51
IgG [mg/dl]	859 (676–1038)	683,5 (449–873)	0,260	1104 (757–1128)	683,5 (449–873)	0,013*
IgA [mg/dl]	85 (28–151)	54 (28–100)	0,734	142 (80–287)	54 (28–100)	0,16
IgM [mg/dl]	84 (66–156)	72,5 (49–98)	0,371	87 (52–130)	72,5 (49–98)	0,207

* p < 0,05.
CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **GK** – grupa kontrolna; **IBT** – infekcja bez gorączki; **IgA** – immunoglobulina A; **IgG** – immunoglobulina G;
IgM – immunoglobulina M; **IZT** – infekcja z gorączką; **K** – kobiety; **Limf** – limfocyty; **M** – mężczyźni; **M (IQR)** – mediana (interquartile range, zakres międzykwartyłowy);
Neu – neutrofile; **OB** – odczyn Biernackiego; **PCT** – procalcitonin, prokalcytonina; **PU** – padaczka uogólniona; **WBC** – white blood count, liczba białych krwinek.

Tab. 4. Charakterystyka kliniczna i laboratoryjna pacjentów z padaczką uogólnioną i infekcją z gorączką/bez gorączki

Parametr	DGP(+)(n=15) M(IQR)		DGP(-)(n=27) M(IQR)	p ₁	DGP+(+)(n=5) M(IQR)	p ₁	DGP+(-)(n=5) M(IQR)	p ₁	DGZL(+)(n=3) M(IQR)	DGZL(-)(n=8) M(IQR)	p ₁	PU(+)(n=2) M(IQR)	PU(-)(n=9) M(IQR)	p ₁	GK(+)(n=6) M(IQR)	GK(-)(n=38) M(IQR)	p ²	p dla wielokrotnych porównań
	RN (n=5)	Bez RN (n=10)																
Wiek[mies.]	14 (11-15)	25 (17-32)	23 (16-42)	0,17	29 (17-32)	12 (11-17)	12 (11-17)	0,20	21 (6-48)	24 (17-38,50)	0,68	39,5 (7-72)	140 (108-156)	0,08	52 (22-87)	37 (18-60)	0,003*	DGP(-)vsPU(-)0,0005 DGP+(-)vsPU(-)0,0006 DGZL(-)vsPU(-)0,01 PU(-)vsGK(-)0,01
Płeć-K/M	3/2	5/5	11/16	1/4	1/4	1/4	1/4	3/0	6/2	6/2	2/0	6/3	6/3	2/4	13/25	13/25	0,096	-
WBC [G/l]	5,73 (5,16-9,11)	5,46 (3,90-12,88)	12,33 (6,85-17,66)	0,005*	7,41 (7,27-11,31)	6,48 (5,1-12,52)	6,48 (5,1-12,52)	0,99	7,64 (5,81-15,98)	15,64 (8,82-18,8)	0,36	6,79 (4,9-8,68)	9,46 (7,07-10,97)	0,29	10,11 (8,65-12,79)	8,23 (6,67-11,17)	0,99	-
Limf[G/l]	5,47 (4,33-6,88)	2,27 (1,99-2,59)	2,39 (1,86-3,31)	0,23	3,56 (1,48-3,69)	4,32 (1,11-6,30)	4,32 (1,11-6,30)	0,83	1,33 (1,27-6,05)	1,82 (1,28-2,58)	0,99	3,62 (3,62-3,62)	2,02 (1,505-2,71)	0,99	4,75 (3,21-6,99)	4,47 (2,97-5,24)	0,0004*	DGP(-)vsGK(-)0,007 DGZL(-)vsGK(-)0,005 PU(-)vsGK(-)0,02
Neu[G/l]	0,75 (0,62-1,87)	1,190 (0,93-4,29)	7,44 (3,21-12,8)	0,0006*	2,89 (0,72-7,62)	3,75 (1,77-3,93)	3,75 (1,77-3,93)	0,68	5,68 (4,21-7,01)	12,34 (5,01-15,23)	0,25	3,98 (3,98-3,98)	5,02 (2,905-7,095)	0,98	4,16 (2,21-4,36)	2,51 (2,12-3,58)	0,0002*	DGP(-)vsGK(-)0,00008 DGZL(-)vsGK(-)0,02 DGZL(+vsGK(-)0,02
OB[mm/h]	17,5 (10,5-26)	9 (7-13)	18 (10-30)	0,20	9 (7-12)	11,5 (9-48)	11,5 (9-48)	0,45	40 (12-40)	15,5 (11-17,50)	0,18	3,5 (3-4)	9 (7-17)	0,08	5 (4-12)	6 (4-9)	0,0000*	DGP(-)vsGK(-)0,0000001 DGP+(-)vsGK(-)0,0009 DGP(+vsGK(-)0,0003
CRP[mg/dl]	0,49 (0,37-0,92)	1,11 (0,65-2,89)	1,51 (0,37-5,66)	0,17	0,28 (0,20-0,76)	3,52 (2,24-6,14)	3,52 (2,24-6,14)	0,04*	0,79 (0,2-6,98)	0,43 (0,2-2,84)	0,61	0,2 (0,2-0,2)	0,24 (0,2-1,35)	0,25	0,2 (0,2-0,24)	0,2 (0,2-0,2)	0,0000*	DGP(-)vsGK(-)0,0000001 DGP+(-)vsGK(-)0,0003 DGP(-)vsPU(-)0,01 DGP+(-)vsPU(-)0,03 DGP(+vsGK(+0,01 DGP(+vsGK(-)0,00004
PCT[ng/ml]	0,54 (0,37-0,70)	0,11 (0,07-0,52)	0,34 (0,16-1,73)	0,09	0,428 (0,06-0,15)	0,94 (0,37-4,43)	0,94 (0,37-4,43)	0,06	8,97 (0,05-17,9)	0,17 (0,1-0,21)	0,79	0,04 (0,04-0,04)	0,03 (0,02-0,1)	0,99	0,02 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,05)	0,00001*	DGP(-)vsGK(-)0,0000001 DGP+(-)vsGK(-)0,0003 DGP(-)vsPU(-)0,01 DGP+(-)vsPU(-)0,03 DGP(+vsGK(+0,01 DGP(+vsGK(-)0,00004
IgG[ng/dl]	474 (462-548)	484 (323-584)	581,5 (384-652)	0,14	556,8 (519-599)	390 (356-574)	390 (356-574)	0,29	538 (227-660)	556,5 (378,5-674,5)	0,76	481,5 (465-498)	1104 (863-1128)	0,04*	875,5 (754-888)	653 (446-782)	0,0006*	DGP(-)vsPU(-)0,0004 DGP+(-)vsPU(-)0,004 DGZL(-)vsPU(-)0,009 PU(-)vsGK(-)0,007
IgA[ng/dl]	36 (35-44)	39 (28-58)	44,5 (23-63)	0,63	42 (37-41)	40 (30-43)	40 (30-43)	0,75	32 (15-46)	45 (26,5-57,5)	0,36	49 (18-80)	142 (133-236)	0,12	108,5 (42-121)	49 (24-89)	0,03*	DGP(-)vsPU(-)0,02
IgM[ng/dl]	93 (77-95)	54 (43-24)	74,5 (63-98)	0,23	56,8 (51-62)	56 (50-63)	56 (50-63)	0,98	72 (25-95)	79,5 (58,5-125)	0,47	49 (39-59)	96 (80-130)	0,08	94,5 (58-105)	68,5 (47-98)	0,091	-

p₁ – wartość p w grupie; p₂ – wartość p pomiędzy grupami; * p < 0,05.

CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; DGP – drgawki gorączkowe proste; DGZL – drgawki gorączkowe złożone; GK – grupa kontrolna; HHV – human herpes virus 6, ludzki wirus herpes 6; (+) – HHV-6 dodatni; (-) – HHV-6 ujemny; IgA – immunoglobulina A; IgG – immunoglobulina G; IgM – immunoglobulina M; K – kobiety; Limf – limfocyty; M – mężczyźni; M (IQR) – mediana (interquartile range, zakres międzykwartylowy); Neu – neutrofile; OB – odczyn Biernackiego; PCT – procalcitonin, prokalcitonina; PU – padaczka uogólniona; RN – rumień nagły; WBC – white blood count, liczba białych krwinek.

komputerowej (TK) – pacjent z NG. U kolejnych 2 pacjentów w badaniu TK stwierdzono ostre zapalenie zatok, w tym u 1 z infekcją GDO – pacjent ze SP poprzedzonym NG. Wywiad dotyczący padaczki u 7 pacjentów obejmował okres od 7 miesięcy do 9 lat. Czterem pacjentom włączono leki przeciwdrgawkowe (LPD), w tym u 2 pacjentek z powodu nawrotu NP. Kwas walproinowy (*valproic acid*, VPA) zastosowano u 6 pacjentów w monoterapii, z lewetiracetamem u 2, z klobazamem i stiripentolem u 1 pacjenta. Za pomocą lamotryginy był leczony 1 pacjent, u kolejnego zastosowano politerapię: fenytoina, sultiam, rufinamid.

W grupie DG przeważały zakażenia wirusowe: HHV-6, wirus grypy typów A i B, CMV, EBV, RSV, rotawirusy, wirus ospy wietrznej i półpaśca, ludzki koronawirus HKU1. Dominowało zakażenie HHV-6. W GK u 3 pacjentów stwierdzono bezobjawowe zakażenie EBV (u 1 koinfekcja z HHV-6), u 5 – HHV-6. Wśród zakażeń bakteryjnych potwierdzono zakażenie *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*.

Wyniki badań z uwzględnieniem najczęściej występującego czynnika etiologicznego infekcji – HHV-6

Wartości WBC i Neu były istotnie niższe u pacjentów z DGP i zakażeniem HHV-6 w porównaniu z pacjentami niezakażonymi. Nie wykazano istotnej różnicy w stężeniach Ig u pacjentów z DG i zakażeniem HHV-6. U pacjentów z PU i zakażeniem HHV-6 stężenie IgG było istotnie niższe w porównaniu z pacjentami niezakażonymi. Nie stwierdzono istotnej różnicy wieku, płci i wartości Limf u pacjentów zakażonych HHV-6 z DG i NP. Wyniki przedstawiono w tab. 5.

OMÓWIENIE

Układ odpornościowy odgrywa istotną rolę w napadach DG i padaczce u dzieci. W latach 80. XX wieku Eeg-Olofsson i wsp. badali stężenia Ig w PMR i krwi u dzieci po napadzie DG⁽²⁴⁾. Według Korff'a i Dale'a aktywacja UO może poprzedzać lub być konsekwencją NP. Autorzy definiują czynniki, które aktywują UO, np. infekcje i urazy OUN, infekcje poza OUN, choroby autoimmunologiczne, choroby naczyniowe mózgu, zaburzenia metaboliczne, NP, SP. W zależności od lokalizacji pierwotnego urazu UO może być aktywowany w jednym lub obu obszarach (OUN/poza OUN)⁽²⁾. W 2017 roku ILAE uwzględniła w etiologii padaczki czynniki immunologiczne, co podkreślają Korff i Dale. Mimo że DG i padaczka należą do najczęstszych chorób neurologicznych u dzieci, ocena zaburzeń immunologicznych nie jest łatwa. Wyniki badań nie zawsze są jednoznaczne i spójne, na co wskazują badacze w swoich pracach. W DG, charakteryzujących się na ogół dobrym rokowaniem, podkreśla się złożony patomechanizm choroby, w tym zaburzenia stężeń Ig. W niniejszej pracy oceniono podstawowe parametry immunologiczne – stężenia Ig u dzieci po napadzie DG i NP

w PU, w przebiegu ostrej infekcji. W analizie uwzględniono nowy typ DGP+, zaproponowany przez Grill i Nga w 2013 roku⁽⁶⁾. Podjęto próbę ustalenia wskazań do poszerzenia diagnostyki immunologicznej, choć wywiad u pacjentów nie wskazywał na zaburzenia odporności. Isaacs i wsp. wysunęły podejrzenie, że niskie stężenie IgA wiąże się z występowaniem DG⁽²¹⁾. Lenti i wsp. zbadali stężenia podklas IgG w surowicy krwi u dzieci z DG oraz u ich krewnych pierwszego stopnia. Autorzy wykazali niższe stężenie IgG2 u pacjentów z DG, które może odpowiadać za zwiększoną podatność na infekcje występujące z DG⁽¹⁹⁾. Çaksen i wsp. zbadali stężenia IgG, IgA, IgM, IgE i podklas IgG w surowicy krwi u dzieci po napadzie DG. Badacze stwierdzili niskie stężenia IgG4 i IgG2. Stężenia IgG i IgM były niższe, a IgA i IgE wyższe (nieistotnie statystycznie). Według badaczy niedobory IgG2 i IgG4 mogą odpowiadać za częste infekcje związane z DG lub mogą się wiązać z patogenezą DG⁽²⁰⁾. Eeg-Olofsson i wsp. zbadali stężenia IgG, IgA, IgM w surowicy krwi i PMR u dzieci po napadzie DG, stwierdzając prawidłowe stężenia Ig w surowicy i prawidłową funkcję bariery krew–mózg. Potwierdzili wewnątrzoponową syntezę Ig po DG i 3–4 tygodnie od napadu DG, która u pacjentów bez objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może wskazywać na aktywną odpowiedź immunologiczną przeciwko np. antygenom wirusowym (częściej w gorączce powiklanej drgawkami)⁽²⁴⁾.

HHV-6 jest patogenem związanym z występowaniem DG. Pierwotne zakażenie HHV-6 może przebiegać z objawami RN lub bez wysypki, co utrudnia rozpoznanie zakażenia u dzieci z DG. HHV-6, podobnie jak pozostałe patogenne wirusy herpes, jest zdolny do latencji w zakażonym organizmie. Pantry i Medveczky podkreślają unikatowy mechanizm latencji HHV-6 poprzez integrację z telomerami gospodarza⁽²⁵⁾. HHV-6 wykazuje pierwotny tropizm do limfocytów T (CD4, CD8, komórki NK), zakaża makrofagi, astrocyty i fibroblasty⁽²⁶⁾. Barone i wsp. oraz Bertolani i wsp. analizowali parametry hematologiczne, wskaźniki stanu zapalnego, stężenia IgG, IgA, IgM u dzieci zakażonych i niezakażonych HHV-6, po napadzie DG. Barone i wsp. stwierdzili u pacjentów z PN DG i zakażeniem HHV-6 istotnie niższe wartości WBC i Neu w porównaniu z pacjentami niezakażonymi⁽²⁷⁾. Bertolani i wsp. wykazali istotnie wyższe wartości WBC, Neu, a także niższe stężenie IgM u pacjentów z PN DGP w porównaniu z pacjentami gorączkującymi bez drgawek. Nie wykazali istotnej różnicy wartości Limf, OB, stężeń IgA, IgG i CRP. U pacjentów z DG i zakażeniem HHV-6 badacze stwierdzili istotnie niższe stężenia IgA i IgM. Nie zaobserwowali istotnej różnicy wartości WBC, Neu, Limf, OB, stężeń CRP i IgG w porównaniu z pacjentami gorączkującymi i z zakażeniem HHV-6⁽²⁸⁾. Zubieli i wsp. wykazali, że zaburzenia immunologiczne były bardziej wyrażone u dzieci z pojedynczym epizodem DG niż z DG nawracającymi⁽⁹⁾. Callenbach i wsp. stwierdzili, że odporność humoralna u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką jest zmieniona na początku choroby, przed włączeniem LPD. Badacze uwzględnili możliwy wpływ infekcji

i interakcje między OUN a UO. Wykazali, że LPD wpływa na stężenia Ig⁽²⁹⁾.

W niniejszej pracy uzyskano interesujące wyniki badań w odniesieniu do wyników innych badaczy w zakresie analizowanych parametrów hematologicznych, stężeń Ig, zwłaszcza u pacjentów zakażonych HHV-6 z DG, i wskaźników stanu zapalnego. Dodatkowo parametry immunologiczne oceniono w przypadku PN/KN DG i PU. Pacjenci z PN DGP byli najmłodsi, a pacjenci z KN PU najstarsi w badanej grupie. Istotnej różnicy wieku nie stwierdzono w grupie pacjentów z zakażeniem HHV-6 po napadzie DG i NP. Podobne wyniki wykazali Barone i wsp. oraz Bertolani i wsp. u pacjentów po napadzie DG^(27,28). W przeciwieństwie do tej drugiej grupy badaczy w niniejszym badaniu nie zaobserwowano istotnej różnicy wartości WBC między badanymi grupami. Stwierdzono wyższe wartości Neu u pacjentów z DGZŁ i PN, a Bertolani i wsp. odnotowali wyższe wartości Neu po napadzie DGP. Ponadto w prezentowanym badaniu zaobserwowano istotnie niższe wartości Limf u pacjentów z DG i PU. Najniższe wartości Limf stwierdzono u pacjentów z DGZŁ i PN. Przeciwnie niż Bertolani i wsp., autorzy niniejszego badania odnotowali u pacjentów z DG istotne różnice wartości OB, CRP i PCT; dotyczyło to szczególnie pacjentów z PN/KN DGP oraz PN DGP+⁽²⁸⁾. Wyniki stężeń Ig były inne niż u cytowanych badaczy. Wykazano niższe stężenia IgG u pacjentów z DG w porównaniu z pacjentami z PU, najniższe zaś u pacjentów z DGZŁ. Stężenie IgA było niższe u pacjentów z DGP. Uwzględniając charakter drgawek, wykazano istotnie niższe stężenie IgG u pacjentów z PN DGP w porównaniu z GK^(20,21,24,28).

Stężenia Ig u pacjentów z PU były wyższe niż w GK, przy widocznym wpływie przebytych infekcji. Podobnie jak Barone i wsp. oraz Bertolani i wsp., w prezentowanej pracy analizowano wpływ zakażenia HHV-6 na parametry immunologiczne pacjentów z DG i PU w przebiegu ostrej infekcji. Uzyskane wyniki różniły się od wyników cytowanych badaczy^(27,28). W niniejszej pracy zaobserwowano zależność pomiędzy wartościami WBC, Neu (niższe) i zakażeniem HHV-6 u pacjentów z DGP. Wskaźniki stanu zapalnego były wyższe u pacjentów z DGZŁ i DGP. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniami IgG, IgA, IgM i zakażeniem HHV-6 u pacjentów z DG. Podobne wyniki otrzymano w odniesieniu do wartości Limf. U pacjentów z PU i zakażeniem HHV-6 nie wykazano istotnych różnic w zakresie parametrów hematologicznych, wskaźników stanu zapalnego, wieku i płci. Stwierdzono niższe stężenia IgG w porównaniu z pacjentami niezakażonymi HHV-6.

W ocenie stężeń Ig u chorych z padaczką korzystne było dysponowanie dodatkowymi danymi: znajomością wyjściowych stężeń Ig przed rozpoznaniem padaczki i zastosowaniem LPD oraz podczas infekcji i po jej ustaniu. Opiekunom pacjentów z padaczką powinno się zalecać prowadzenie dzienniczka obserwacji przebiegu infekcji. Na konieczność monitorowania infekcji u dzieci z padaczką i pomiaru stężeń Ig wskazywali Callenbach i wsp.⁽²⁹⁾. U pacjentów hospitalizowanych po napadzie DG powinno się także oznaczać stężenia Ig, a w przypadku nieprawidłowych wyników zalecać badania kontrolne. Diagnostykę UO powinno się rozpoczynać od najprostszych, przesiewowych badań⁽³⁰⁾. Przeprowadzone badanie wykazało, że morfologia krwi obwodowej z rozmazem krwinek białych i oznaczanie stężeń Ig są przydatne w ocenie funkcjonowania UO u pacjentów z drgawkami. Są to badania łatwo dostępne dla lekarzy pierwszego kontaktu i klinicystów.

Opisywane badanie cechowało się pewnymi ograniczeniami, takimi jak: brak oszacowania wielkości grup, brak danych o stężeniach Ig u pacjentów z PU przed zastosowaniem i podczas stosowania LPD, mała liczebność badanych podgrup. Konieczne jest kontynuowanie badania i objęcie nim większej populacji pacjentów.

WNIOSKI

Monitorowanie podstawowych parametrów hematologicznych i stężeń immunoglobulin jest przydatne w diagnostyce stanów napadowych u dzieci. Testy przesiewowe umożliwiają wstępną ocenę ilościową odpowiedzi humoralnej, komórkowej i upośledzenia fagocytozy. Najniższe wartości Limf stwierdzono u pacjentów z PN DGZŁ i PU, Neu – u pacjentów z DGP i zakażeniem HHV-6. U pacjentów z DG odnotowano niższe stężenia IgG, IgA; u pacjentów z PU niższe stężenie IgG wykazano tylko w zakażeniu HHV-6.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: GB, AM. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: GB. Analiza i interpretacja danych: GB, AM, AG, KL. Napisanie artykułu: GB. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: AM, KMM, MF. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: GB, AM.

Piśmiennictwo

1. Służewski W, Służewska-Niedźwiedz M: Uwarunkowania diagnostyczno-terapeutyczne w padaczce wieku rozwojowego. *Pol Przegl Neurol* 2010; 6: 121–130.
2. Korff CM, Dale RC: The immune system in pediatric seizures and epilepsies. *Pediatrics* 2017; 140: e20163534.
3. Mittal R: Recent advances in febrile seizures. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 909–916.
4. Tuncer O, Karaman S, Caksen H et al.: Lymphocytes subsets in children with febrile convulsions. *Int J Neurosci* 2007; 117: 919–925.
5. Millar JS: Evaluation and treatment of the child with febrile seizure. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1761–1764.
6. Grill MF, Ng YT: “Simple febrile seizures plus (SFS+)”: more than one febrile seizure within 24 hours is usually okay. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 472–476.
7. Chung B, Wong V: Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child* 2007; 92: 589–593.
8. Wendorff J, Zeman K: Immunology of febrile seizures. *Neurol Dziec* 2011; 20: 41–46.
9. Zubiel M, Wendorff J, Zeman K et al.: [Disorders of specific humoral immunological response in children with febrile seizures]. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38 (Suppl 1): S39–S44.
10. Wendorff J: Drgawki gorączkowe. In: Józwiak S (ed.): *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci*. Vol. 2, BiFolium, Lublin 2000: 45–61.
11. Smith DK, Sadler KP, Benedum M: Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2019; 99: 445–450.
12. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al.: ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–521.
13. Andrzejczak D: [Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs]. *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45: 275–285.
14. Rudzka-Dybała M, Terczyńska I, Kłyszczko J et al.: [Limbic encephalitis with anti-LGI1 antibodies in 3-year old boy. A case report]. *Neurol Dziec* 2014; 23: 61–66.
15. Palace J, Lang B: Epilepsy: an autoimmune disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 711–714.
16. Millichap JG, Millichap JJ: Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 165–172.
17. Schuchmann S, Hauck S, Henning S et al.: Respiratory alkalosis in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 1949–1955.
18. Gontko-Romanowska K, Żaba Z, Panieński P et al.: [Selected aspect of the epidemiology of febrile seizures in children]. *Neurol Dziec* 2016; 25: 47–51.
19. Lenti C, Masserini C, Barlocco A et al.: IgG2 deficiency in children with febrile convulsions: a familial study. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14: 561–564.
20. Çaksen H, Öner AF, Arslan Ş et al.: Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures. *Pediatr Int* 2001; 43: 58–60.
21. Isaacs D, Webster ADB, Valman HB: Serum immunoglobulin concentrations in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1984; 59: 367–369.
22. Millichap JJ: Clinical features and evaluation of febrile seizures. In: Nordli DR (ed.): *UpToDate*. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures> [cited: 22 July 2022].
23. Hesdorffer DC, Benn EKT, Bagiella E et al.: Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011; 70: 93–100.
24. Eeg-Olofsson O, Wigertz A, Link H: Immunoglobulin abnormalities in cerebrospinal fluid and blood in children with febrile seizures. *Neuropediatrics* 1982; 13: 39–41.
25. Panty SN, Medveczky PG: Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses* 2017; 9: 194.
26. Simon K, Dziemianko I: Obraz kliniczny zakażeń *Herpesviridae* w stanach obniżonej odporności – u chorych po przeszczepach szpiku kostnego i narządów mięszszowych. *Przegl Epidemiol* 2003; 58: 289–297.
27. Barone SR, Kaplan MH, Krilov LR: Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 127: 95–97.
28. Bertolani MF, Portolani M, Marotti F et al.: A study of childhood febrile convulsions with particular reference to HHV-6 infection: pathogenic considerations. *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 534–539.
29. Callenbach PMC, Jol-Van der Zijde CM, Geerts AT et al.: Dutch Study of Epilepsy in Childhood: Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 144–151.
30. Brzustewicz E, Bryl E: [Review of laboratory tests using in diagnosis of primary immunodeficiency diseases]. *Forum Med Rodz* 2014; 8: 27–36.