

Agata Wawrzyniak¹, Joanna Graczyk², Paulina Szost²,
Agnieszka Kosińska², Bolesław Kalicki¹

Otrzymano: 14.05.2019
Zaakceptowano: 05.06.2019
Opublikowano: 20.05.2020

Zakażenie wirusem odry jako element diagnostyki i różnicowania z innymi chorobami wirusowymi na podstawie opisu przypadków klinicznych

Measles virus infection as an element of differential diagnosis
with other viral diseases – case reports

¹ Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

² Studenckie Koło Naukowe, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agata Wawrzyniak, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: awawrzyniak@wim.mil.pl

Streszczenie

Wstęp: Odra jest chorobą zakaźną, wywołowaną przez wirusa RNA z rodzaju *Morbillivirus* z rodziny *Paramyxoviridae*. Większość zachorowań rozwija się u dzieci, najczęściej do 15. roku życia, jednak choroba może wystąpić w każdym wieku. Wirus przenoszony jest drogą kropelkową. Wysypka w przebiegu odry ma charakter plamisty lub plamisto-grudkowy. Początkowo obejmuje głowę, następnie tułów i kończyny (charakter zstępujący). Ustępuje w tej samej kolejności, w jakiej się pojawiła, pozostawiając przebarwienia skórne. Powikłania w przebiegu odry występują u około 20–30% chorych; większość z nich odnotowuje się u dzieci do 5. roku życia oraz u dorosłych powyżej 20 lat. Rozpoznanie odry ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, potwierdzonego badaniami serologicznymi. Według wytycznych programu Światowej Organizacji Zdrowia, dotyczących eliminacji odry w Polsce, każde podejrzenie zachorowania powinno zostać potwierdzone testami laboratoryjnymi (diagnostyka serologiczna lub molekularna). W zapobieganiu rozprzestrzenianiu się wirusa odry skuteczne jest tylko uodpornienie czynne. W Polsce szczepienie przeciw odrze należy do bezpłatnych szczepień obowiązkowych. Przebieg odry u osób immunokompetentnych w większości przypadków kończy się całkowitą eliminacją wirusa. W przypadku tej choroby nie ma specyficznej terapii przeciwwirusowej. Stosuje się leczenie wspomagające w postaci nawodnienia i leków przeciwgorączkowych. Antybiotykoterapia powinna być wdrażana jedynie w przypadku wystąpienia powikłań. **Cel pracy:** Celem pracy jest przedstawienie przypadków dzieci z infekcją dróg oddechowych, w trakcie której pojawiła się wysypka o charakterze plamistym, mogąca sugerować rozpoznanie odry. **Wnioski:** Odra jest chorobą zakaźną, związaną z wysokim odsetkiem powikłań, szczególnie u najmłodszych dzieci. Z uwagi na podobieństwo obrazu klinicznego z innymi chorobami wysypkowymi o etiologii wirusowej odra wymaga przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej.

Słowa kluczowe: odra, szczepionka MMR, mononukleoza zakaźna, wysypka plamista, witamina A

Abstract

Introduction: Measles is an infectious disease caused by an RNA virus of the genus *Morbillivirus* of the *Paramyxoviridae* family. It is most common in children up to the age of 15 years; however, the disease can occur at any age. The virus is transmitted through respiratory droplets. Measles presents with macular or maculopapular rash. It first appears on the head, and then spreads to the trunk and the limbs (descending nature). The rash fades in the same order it appeared, leaving skin discolourations. Measles complications occur in about 20–30% of patients, with most of them reported in children ≤5 years of age and adults >20 years of age. Diagnosis is based on the clinical picture confirmed by serology. According to the guidelines of the World Health Organization, each suspected case should be confirmed with laboratory testing (serological or molecular diagnosis). Active immunisation is the only effective method for preventing the spread of the measles virus. In Poland, measles vaccination is one of the free mandatory vaccinations. Complete clearance of the virus is seen in the majority of immunocompetent patients. There is no specific antiviral treatment for measles. Supportive care in the form of maintaining hydration and antipyretics is used. Antimicrobial treatment should be implemented only in the case of complications. **Aim:** The aim of this paper is to present cases of children who developed a macular rash suggestive of measles during respiratory infection. **Conclusions:** Measles is an infectious disease associated with high complication rates, especially in the youngest children. Detailed differential diagnosis is needed due to its similar clinical picture to those seen in other viral rash diseases.

Keywords: measles, MMR vaccine, infectious mononucleosis, macular rash, vitamin A

WSTĘP

Odra jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez wirusa RNA z rodzaju *Morbillivirus* z rodziny *Paramyxoviridae*. To choroba wysoce zaraźliwa, która odpowiada za ponad 100 000 zgonów/rok na świecie, natomiast przed powszechnym wprowadzeniem szczepionki powodowała przeszło 2 miliony zgonów/rok w skali światowej⁽¹⁾. Większość zachorowań rozwija się u dzieci, najczęściej do 15. roku życia, jednak choroba może wystąpić w każdym wieku. Niemowlęta do 6. miesiąca życia nie chorują, co jest spowodowane obecnością w surowicy krwi odmatczyń przeciwciał w klasie immunoglobulin G (IgG). Zapadalność na odrę zmienia się na przestrzeni lat. Według meldunków Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) od stycznia do marca 2019 roku odnotowano 434 przypadki odry, co daje zapadalność na poziomie 1,13. Jest to ponad 10-krotny wzrost w porównaniu z rokiem 2018, z tego samego przedziału czasowego, w którym liczba przypadków odry wynosiła 31, a zapadalność 0,08. Co więcej, łączna liczba zarejestrowanych przypadków odry w 2018 roku była niższa (339) niż liczba zarejestrowanych przypadków odry do połowy marca 2019 roku. Według rocznego biuletynu NIZP-PZH, podsumowującego występowanie chorób zakaźnych w 2017 roku, liczba przypadków odry wynosiła 63, w tym:

- 41,2% przypadków stanowiły dzieci z grupy wiekowej 0–9 lat;
- 12,7% – dzieci starsze, w wieku 10–14 lat;
- 7,9% – młodzież, w wieku 15–19 lat;
- 38,2% – osoby powyżej 19. roku życia.

Większość chorych (43) stanowiły osoby niezaszczepione⁽²⁾. Porównanie zapadalności na odrę w Polsce na przestrzeni 13 lat przedstawiono na ryc. 1.

Wirus przenoszony jest drogą kropelkową. Początkowo namnaża się w komórkach błony śluzowej dróg oddechowych i regionalnych węzłach chłonnych. Następnie drogą krwiopochodną dostaje się do komórek układu

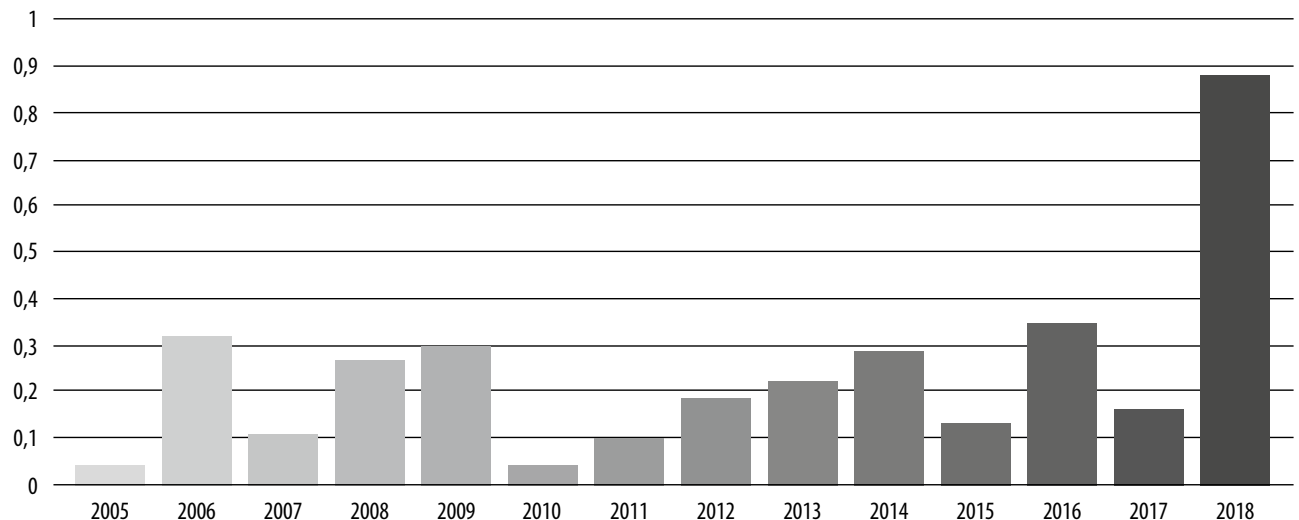
siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie ulega ponownej replikacji i po około 7 dniach przedostaje się z krwioobiegiem do skóry, spojówek oraz błon śluzowych nosa, gardła, dróg oddechowych. W przebiegu odry wyróżnia się 4 okresy kliniczne, które zostały przedstawione w tab. 1.

Patognomicznym objawem w przebiegu odry są **plamki Koplika**. Zazwyczaj pojawiają się w 2.–3. dniu okresu nieżytego. Przybierają postać białych wykwitów z czerwoną obwódką zapalną. Zlokalizowane są na błonie śluzowej policzków, zazwyczaj na wysokości dolnych zębów przedtrzonowych i trzonowych; w tych samych miejscach mogą się pojawić **plamki Petenye’ego** – drobne, czerwone wybroczyny⁽¹⁾. Wysypka w przebiegu odry ma charakter plamisty lub plamisto-grudkowy. Początkowo obejmuje głowę, następnie tułów i kończyny (charakter zstępujący). Ustępuje w tej samej kolejności, w jakiej się pojawiła, pozostawiając przebarwienia skórne.

Chorzy stają się wysoce zakaźni 4 dni przed pojawieniem się wysypki i do 4 dni po jej wystąpieniu⁽³⁾.

Po przechorowaniu odry, w różnym odstępie czasu od okresu wysypkowego, mogą się rozwinąć powikłania (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, podgłośniowe zapalenie krtani, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego z następowymi powikłaniami neurologicznymi, takimi jak: zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guillaina–Barrégo, podostre stwardniające zapalenie mózgu)⁽¹⁾.

Powikłania w przebiegu odry występują u około 20–30% chorych; większość z nich odnotowuje się u dzieci do 5. roku życia oraz u dorosłych powyżej 20 lat⁽⁴⁾. Na ryc. 2 przedstawiono procentowy udział najczęstszych powikłań u pacjentów, którzy przechorowali odrę. Główną przyczyną zgonu wśród powikłań w przebiegu odry stanowi zapalenie płuc⁽¹⁾. Najgroźniejszym powikłaniem w przebiegu odry jest podostre stwardniające zapalenie mózgu (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE), którego głównym czynnikiem ryzyka jest przebycie odry we wczesnym dzieciństwie (1.–3. rok życia)⁽⁵⁾. W badaniu z University of California



Ryc. 1. Wykres przedstawiający zapadalność (na 100 000 osób) na odrę w latach 2005–2018 (opracowanie własne, dane zebrane na podstawie meldunków chorób zakaźnych Państwowego Zakładu Higieny)

Okres kliniczny	Średni czas trwania	Charakterystyka i objawy
Okres wylegania	9–11 dni	Zwykle bezobjawowy. Mogą wystąpić: wzrost temperatury ciała, utrata łaknienia, gorszy stan ogólny
Okres nieżytowy (zwiastunów)	3–4 dni	Objawy: <ul style="list-style-type: none"> • wysoka gorączka, >39°C • nieżyt nosa, gardła lub krtani • szczekający, suchy kaszel • zapalenie spojówek Plamki Koplika , patognomoniczne dla odry, pojawiają się w 2.–3. dniu okresu nieżytego, na 2–3 dni przed wystąpieniem wysypki
Okres wysypkowy	3–4 dni	Wysypka odrowa pojawia się średnio w 14. dniu od zakażenia wirusem, w 2. dniu obecności plamek Koplika. Można zaobserwować następujące objawy: <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie stanu ogólnego chorego • wzrost temperatury ciała do 40°C • apatię, brak łaknienia, senność • narastający kaszel • wzrost tętna oraz duszność; może również wystąpić sinica • w badaniu przedmiotowym – osłuchowe zmiany nad polami płucnymi wskazujące na zapalenie płuc lub zapalenie oskrzeli • plamki i grudki barwy od ciemnoczerwonej do fioletowej, początkowo pojawiające się na głowie – za uszami oraz na czole wzdłuż linii włosów • wysypkę, która ma charakter zstępujący – stopniowo w kolejnych dniach obejmuje tułów, a następnie kończyny; wykwyty mogą się ze sobą zlewać Od 4. dnia trwania wysypki chory staje się niezakaźny dla innych, więc izolacja nie jest konieczna
Okres zdrowienia	Kilka dni, z możliwością przedłużenia	W tym okresie dochodzi do spadku temperatury ciała, ustępowania wysypki, poprawy stanu ogólnego chorego. Osłabienie oraz brak łaknienia mogą się utrzymywać dłużej. Ustępowaniu wysypki towarzyszy czasem otępienie i złuszczenie naskórka

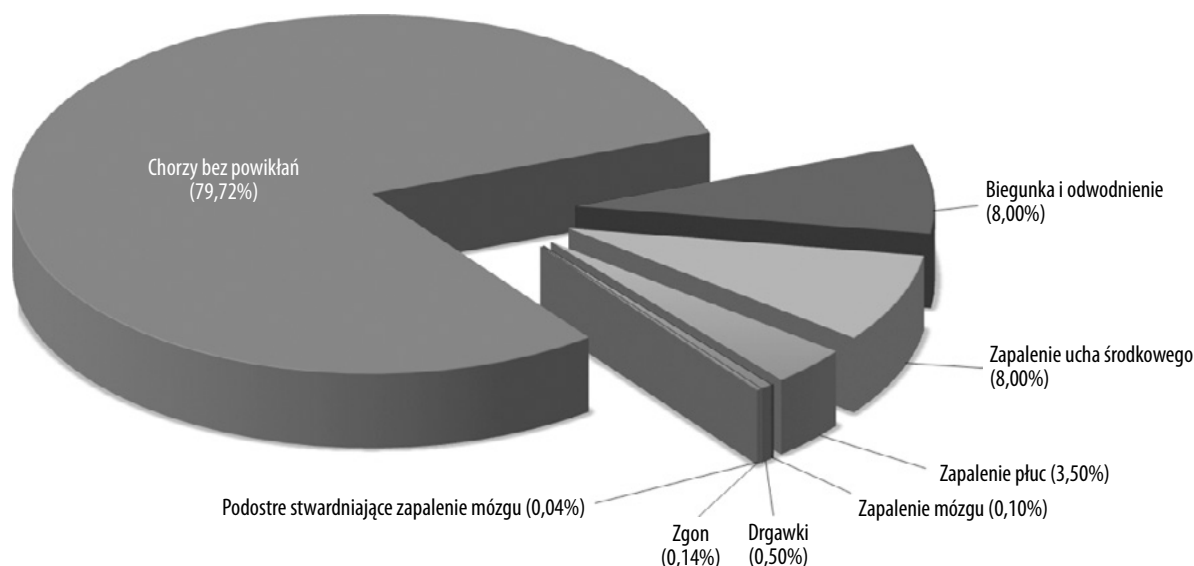
Tab. 1. Okresy kliniczne odry, czas ich trwania oraz charakterystyka i objawy im towarzyszące⁽¹⁾

(USA) oszacowano, że SSPE może się rozwinąć u 1 na 1387 dzieci, które zachorowały na odrę przed ukończeniem 5. roku życia, i u 1 na 609 dzieci, które zachorowały przed ukończeniem 1. roku życia⁽⁶⁾. Innymi czynnikami ryzyka są: niski status społeczno-ekonomiczny, niski poziom wykształcenia rodziców, brak szczepienia przeciwko odrze, większa liczba rodzeństwa⁽⁵⁾. SSPE najczęściej ujawnia się od kilku do kilkunastu lat po przebyciu odry i daje objawy w postaci postępującego otępienia, drgawek oraz nasilającej się sztywności i napięcia mięśni. W większości przypadków do zgonu dochodzi w ciągu 2 lat od wystąpienia objawów. W Europie w latach 2007–2011 wystąpiło 38 przypadków SSPE⁽⁴⁾.

Rozpoznanie odry ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, potwierdzonego badaniami serologicznymi. Według wytycznych programu Światowej Organizacji Zdrowia, dotyczących eliminacji odry w Polsce, każde podejrzenie zachorowania na odrę musi być potwierdzone testami laboratoryjnymi (diagnostyka serologiczna lub molekularna)⁽⁷⁾. Za wynik dodatni uważa się wykrycie swoistych dla wirusa odry przeciwciał w klasie IgM lub wykrycie w badanej próbce materiału genetycznego wirusa odry.

1. Diagnostyka serologiczna

Badanie wykonane metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) wykrywa przeciwciała swoiste



Ryc. 2. Procentowy udział najczęstszych powikłań u pacjentów, którzy przechorowali odrę (na podstawie danych z Państwowego Zakładu Higieny⁽⁴⁾)

Grupa wiekowa [lata]	Odsetek osób wrażliwych
1–4	≤15%
5–9	≤10%
10–14	≤5%
>14	≤5%

Tab. 2. Limity odsetka osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry w populacji według wieku

dla wirusa odry w klasie immunoglobulin M (IgM). Przeciwciała w surowicy pacjenta pojawiają się w ciągu kilku dni od momentu wystąpienia wysypki i mniej więcej po 3–5 miesiącach zanikają. **Materiał do badań należy pobrać po upływie 7 dni od wystąpienia wysypki**, ponieważ po tym okresie stężenie swoistych przeciwciał osiąga wykrywalne stężenie. Materiałem pobieranym w celu diagnostyki przeciwciał IgM jest surowica bez hemolizy w objętości powyżej 1 ml.

2. Badania molekularne oraz izolacja wirusów odry
Materiał do badań należy pobrać 1–5 dni od momentu pojawienia się wysypki. W późniejszym okresie gwałtownie spada prawdopodobieństwo wykrycia genomu wirusa odry lub izolacji wirusa odry. Materiał, z którego możliwe jest izolowanie lub wykrycie genomu wirusa odry, to wymaz z gardła (niezamrożony), mocz (niezamrożony) oraz krew pełna pobrana na EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*; kwas wersenowy) (niezamrożona). W dążeniu do eliminacji odry niezbędne są ocena stanu uodpornienia populacji i monitorowanie odsetka osób wrażliwych w poszczególnych grupach wiekowych. Na podstawie modeli matematycznych opracowano limity wartości odsetkowych osób wrażliwych na zachorowanie w celu uzyskania odporności zbiorowiskowej i uniemożliwienia transmisji odry w populacji (tab. 2)⁽⁸⁾.

W zapobieganiu rozprzestrzenianiu się wirusa odry skuteczne jest tylko uodpornienie czynne. W Polsce szczepienie przeciw odrze należy do bezpłatnych szczepień obowiązkowych. Szczepionka podawana jest w postaci żywej wirusowej szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce (skojarzona szczepionka MMR; *measles, mumps, rubella*). Pierwszą dawkę podaje się w okresie od 13. do 15. miesiąca życia, drugą – w wieku 6 lat⁽⁹⁾. Po podaniu 2 dawek skuteczność szczepienia wynosi 98–99% i powinna się utrzymać do końca życia. Do możliwych działań niepożądanych należą odczyny miejscowe w postaci bólu, zaczerwienienia, obrzęku oraz odczyny ogólne, takie jak łagodne powiększenie węzłów chłonnych, wzrost temperatury, wysypka.

CEL PRACY

Ze względu na obecną sytuację epidemiologiczną odry w Polsce wystąpienie plamistej wysypki u dziecka wymaga przeprowadzenia diagnostyki w kierunku zakażenia wirusem *Morbillivirus*. Wysypka taka może towarzyszyć również innym jednostkom chorobowym, dlatego diagnoza powinna być potwierdzona testami laboratoryjnymi.

Celem pracy jest przedstawienie przypadków dzieci z infekcją dróg oddechowych, w trakcie której pojawiła się wysypka o charakterze plamistym, mogąca sugerować rozpoznanie odry.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek nr 1

Trzynastomiesięczny chłopiec został przyjęty do Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej z powodu występującej od tygodnia gorączki do 39,0°C, nieżytu nosa i kaszlu. Dzień przed przyjęciem na skórze twarzy i tułowia pojawiła się drobnoplamista, nieswędząca wysypka. Dobę przed zgłoszeniem się do szpitala chłopiec został zbadany przez pediatrę, który rozpoznał zapalenie płuc i do leczenia włączył amoksylicynę z kwasem klawulanowym (50 mg/kg/dobę). Dziecko nie pozostawało pod opieką poradni specjalistycznej. Było szczepione zgodnie z kalendarzem szczepień.

Przy przyjęciu do kliniki chłopiec był w stanie ogólnym średnim, apatyczny. W badaniu przedmiotowym na skórze twarzy i tułowia obecna była drobnoplamista wysypka. Węzły chłonne szyjne, nad- i podobojczykowe oraz pachwinowe były niepowiększone. Śluzówki jamy ustnej wilgotne ze zmianami nadżerkowo-martwiczymi. Język bez nalotu, gardło i migdałki podniebienne niezmięcone zapalnie. W badaniu otoskopowym błona bębenkowa obustronnie zaczerwieniona z zatartym refleksem. Czynność serca miarowa, o częstości 180/min. Nad polami płucnymi osłuchowo szmer pęcherzykowy prawidłowy, obecne furczenia i świsty, saturacja 97%. Brzuch miękki, niebolesny palpacyjnie, wątroba i śledziona niewyczuwalne, perystaltyka obecna. Objawy oponowe i otrzewnowe ujemne.

W badaniach dodatkowych wykładniki stanu zapalnego były niskie [leukocyty (*white blood cells*, WBC) 9,16 × 10⁹/l, białko C-reaktywne (*C-reactive protein*, CRP) 0,6 mg/dl, przy normie <0,8 mg/dl, odczyn Biernackiego (OB) 37 mm/h]. Wskaźniki funkcji wątroby i nerek były prawidłowe [transaminaza asparaginowa (*aspartate transaminase*, AST) 44 U/l, transaminaza alaninowa (*alanine transaminase*, ALT) 23 U/l, kreatynina 0,2 mg/dl, mocznik 8 mg/dl]. Badanie ogólne moczu bez cech zakażenia. W badaniu ultrasonograficznym narządy mięsiste jamy brzusznej przedstawiały się prawidłowo. Badanie radiologiczne klatki piersiowej uwidocznilo obustronne odwnętkowe zagęszczenia mięsistowo-śródmięsiste, szczególnie nasilone w polach górnych płuc, i cechy rozdzicia mięsistego płucnego obwodowo w polach dolnych.

Na podstawie obrazu klinicznego i wykonanych badań rozpoznano zapalenie oskrzeli i zapalenie jamy ustnej. Kontynuowano antybiotykoterapię oraz dołączono leczenie objawowe (benzydaminę, inhalacje z fizjologicznego roztworu soli oraz klemastynę w dawce 1 mg/kg/dobę).

W kolejnych dobach hospitalizacji zaobserwowano zmianę charakteru wysypki na gruboplamistą, zlewającą się, o charakterze odśrodkowym. Zmiany skórne ustępowały z łuszczeniem naskórka i z pozostawieniem przebarwień.

Podejrzewając odrę, przeprowadzono diagnostykę serologiczną – stężenie przeciwciał w klasie IgM było podwyższone. W ramach diagnostyki różnicowej wykonano również badania w kierunku zakażenia wirusem różyczki i Epsteina–Barr – wyniki były negatywne.

Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano odrę. Chłopiec w okresie zdrowienia został wypisany do domu.

Przypadek nr 2

Dwuletnia dziewczynka została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej z powodu trwającej od 3 dni wysypki, która początkowo pojawiła się na skórze policzków i rozprzestrzeniła się dalej na skórę twarzy i szyi. W kolejnym dniu obecna była na tułowi, a następnie na przedramionach, pośladkach i kończynach dolnych. Tydzień przed wystąpieniem zmian rodzice zaobserwowali objawy infekcji ze strony dróg oddechowych – kaszel i wodnisty katar. Dziewczynka nie pozostawała pod opieką poradni specjalistycznych. Była szczepiona zgodnie z kalendarzem szczepień. Przy przyjęciu dziecko było w stanie ogólnym dobrym. Na skórze twarzy, tułowia, pośladków i kończyn występowała drobnoplamista wysypka. Wzły chłonne szyjne były wyczuwalne, niebolesne palpacyjnie. W przedsionku nosa była obecna śluzowo-ropna wydzielina. Śluzówki jamy ustnej wilgotne, różowe, migdałki podniebienne bez nalotów, zacieki wydzieliny na tylnej ścianie gardła. W badaniu otoskopowym błony bębenkowej obustronnie różowe z obecnym refleksem. Czynność serca miarowa o częstości 115/min. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, bez patologicznych zmian osłuchowych, saturacja 95%. Brzuch miękki, niebolesny palpacyjnie, objawy otrzewnowe nieobecne, wątroba i śledziona wyczuwalne, perystaltyka obecna. Objawy oponowe były ujemne.

W badaniach dodatkowych stwierdzono leukocytozę (WBC $17,45 \times 10^9/l$), pozostałe wykładniki stanu zapalnego były niskie (CRP 0,6 mg/dl, OB 6 mm/h). Występowała hipertransaminazemia (AST 424 U/l, ALT 699 U/l). Wskaźniki funkcji nerek były prawidłowe (kreatynina 0,3 mg/dl, mocznik 39 mg/dl). Badanie ogólne moczu nie wykazało cech zakażenia.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej uwidocznilo powiększoną wątrobę (116 mm w linii pachowej przedniej) oraz powiększoną śledzionę (93 mm długości). Oba narządy o prawidłowej echogeniczności, bez zmian ogniskowych. Ze względu na stwierdzoną hipertransaminazemię wykluczono zakażenie wirusami hepatotropowymi [przeciwciała anty-HCV (przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C; *hepatitis C virus*) i anty-HAV (przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A; *hepatitis A virus*) niereaktywne, HBsAg (antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B; *hepatitis B surface antigen*) niereaktywny], zakażenie wirusem cytomegalii (IgM 0,458, IgG <0,1), toksoplazmozę (IgM 0,263, IgG <0,130). Test hemaglutynacyjny w kierunku mononukleozy był ujemny. Oceniono funkcję wątroby – stężenie bilirubiny w normie (bilirubina całkowita 0,3 mg/dl,

Badanie	Pacjent nr 1	Pacjentka nr 2
WBC [$\times 10^9/l$]	9,16 (4,0–10,0)	17,45 (4,0–10,0)
Limfocyty [$\times 10^3/\mu l$]	1,60 (1,9–8,0)	13,20 (1,9–8,0)
Limfocyty [%]	17,5 (19,0–48,0)	75,6 (19,0–48,0)
Neutrofile [$\times 10^3/\mu l$]	6,32 (0,9–4,5)	3,10 (0,9–4,5)
Neutrofile [%]	69,0 (40–74)	17,80 (40–74)
Hemoglobina [g/dl]	11,8 (11,0–18,0)	12,4 (11,0–18,0)
Płytki krwi [$\times 10^9/l$]	564 (150–400)	189 (150–400)
OB [mm/h]	37 (0–8)	6 (0–8)
CRP [mg/dl]	0,6 (0,0–8)	0,6 (0,0–8)
Prokalcytonina [ng/ml]	0,13	0,15
Kreatynina [mg/dl]	0,2 (0,7–1,2)	0,3 (0,7–1,2)
Mocznik [mg/dl]	8 (17–49)	8 (17–49)
Sód [mmol/l]	137 (132–141)	141 (132–141)
Potas [mmol/l]	4,4 (3,5–5,1)	4,8 (3,5–5,1)
AST [U/l]	44 (0–37)	424 (0–37)
ALT [U/l]	23 (0–41)	699 (0–41)
Test hemaglutynacyjny w kierunku zakażenia EBV	Ujemny	Ujemny
Test w kierunku grypy	Ujemny	Ujemny

WBC – white blood cells, leukocyty; **OB** – odczyn Biernackiego; **CRP** – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **AST** – aspartate transaminase, transaminaza asparaginowa; **ALT** – alanine transaminase, transaminaza alaninowa; **EBV** – Epstein–Barr virus, wirus Epsteina–Barr.

Tab. 3. Wyniki badań dodatkowych wykonywanych u pacjentów nr 1 i nr 2

bilirubina bezpośrednia 0,1 mg/dl), czas protrombinowy i INR w normie (odpowiednio 11,7 s i 1,04). Wykluczono cechy cholestazy [aktywność fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase*, ALP) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) w normie – odpowiednio 260 U/l i 52 U/l].

Poszerzając diagnostykę w kierunku ustalenia etiologii infekcji, wykonano badania w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* – wykluczono zakażenie (stężenie przeciwciał w klasie IgG i IgM niskie) – oraz w kierunku zakażenia wirusem Epsteina–Barr – występowało dodatnie miano przeciwciał w klasie IgM w teście Western blot. Za pomocą badania serologicznego wykluczono zakażenie wirusem odry. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano mononukleozę zakaźną. W leczeniu zastosowano uzupełniające wlewy kroplowe oraz środki przeciwgorączkowe. W kolejnych dniach hospitalizacji obserwowano zstępujący charakter wysypki o coraz mniejszym nasileniu zmian, poprawę stanu klinicznego pacjentki i ustępowanie objawów klinicznych. W 3. dobie hospitalizacji odnotowano obniżenie stężeń transaminaz (AST 352 U/l, ALT 385 U/l).

W tab. 3 przedstawiono porównanie wyników badań laboratoryjnych wykonanych u opisywanych pacjentów.

OMÓWIENIE

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zachorowań na odrę w krajach, w których doszło do prawie całkowitej eliminacji wirusa z populacji. Rozprzestrzenianie się odry jest spowodowane malejącym poziomem wyszczepienia.

Nie bez znaczenia pozostaje kwestia migracji ludności i znacznego wzrostu negatywnych skutków działań ruchów antyszczepionkowych. Wśród wszystkich zgłoszonych przypadków zachorowań na odrę w 2017 roku, które wystąpiły u osób o znanym statusie zaszczepienia, 87% stanowiły osoby niezaszczepione⁽¹⁰⁾. Szczepienie co najmniej 2 dawkami szczepionki MMR pozostaje najskuteczniejszym sposobem zapobiegania dalszemu rozprzestrzenianiu się choroby. Niestety, w większości krajów Unii Europejskiej stan zaszczepienia przeciw odrze jest niższy niż 95%, a tylko taki zapewnia odporność populacyjną, a tym samym ochronę osób, które z powodu wieku (niemowlęta) lub stanu zdrowia (osoby z zaburzeniami odporności) nie mogą zostać zaszczepione⁽¹⁰⁾. Odra ma cechy choroby zakaźnej możliwej do eliminacji: rezerwuarem wirusa jest wyłącznie człowiek, po jej przechorowaniu nie stwierdza się nosicielstwa, środowisko nie jest skażone tym patogenem oraz istnieje skuteczny środek zapobiegawczy w postaci szczepionki. Z tych powodów Światowa Organizacja Zdrowia opracowała plan eliminacji odrę. Do programu został włączony również wirus różyczki ze względu na konieczność różnicowania zakażeń wywołanych wirusami odrę i różyczki, a także możliwość ich eliminacji. W opisywanych przypadkach każdorazowo oznaczano stężenie przeciwciał przeciw różyczkowym.

Odra może stanowić wyzwanie diagnostyczne ze względu na zmienność obrazu klinicznego w trakcie przebiegu choroby. Inne choroby zakaźne, w omówionym przypadku – mononukleozę, mogą początkowo dawać podobny obraz w badaniu przedmiotowym. W przypadku różnicowania odrę i mononukleozę trudność mogą stanowić podobny wygląd i charakter wysypki. U pacjenta nr 1 wysypka drobnoplamista pojawiła się początkowo na skórze twarzy i tułowia, z kolei u pacjentki nr 2 drobnoplamista wysypka pojawiła się w pierwszej kolejności na skórze policzków i rozprzestrzeniła się dalej na skórę twarzy i szyi, po czym zajęła tułów, następnie przedramiona, pośladki i kończyny dolne. Zstępujący charakter wysypki, który można zaobserwować w obu przypadkach, jest cechą charakterystyczną odrę⁽¹⁾. W przypadku mononukleozę zakaźną zaobserwowano, że wysypka drobnoplamista występuje pierwotnie u około 16% pacjentów, którzy nie otrzymali antybiotykoterapii w trakcie trwania choroby, i nawet u 95% pacjentów, którzy byli leczeni ampicylina⁽¹¹⁾.

Przebieg odrę u osób immunokompetentnych w większości przypadków kończy się całkowitą eliminacją wirusa. Za skuteczność odpowiedzi immunologicznej odpowiedzialne są elementy odpowiedzi zarówno komórkowej, jak i humoralnej. Typowo w przebiegu odrę dochodzi do przesunięcia równowagi Th1/Th2 w kierunku odpowiedzi Th2-zależnej. Obecność wirusowo swoistych przeciwciał redukuje ryzyko zakażenia, z kolei eliminacja wirusa z zakażonego organizmu jest możliwa dzięki sprawnie działającej odpowiedzi typu komórkowego. U dzieci z nieprawidłowościami w zakresie funkcjonowania limfocytów T przebieg odrę jest cięższy i związany z częstszymi powikłaniami⁽¹²⁾. Co więcej, przy braku sprawnie działającej odpowiedzi komórkowej nie obserwuje się wysypki⁽¹³⁾.

Znanym zjawiskiem immunologicznym związanym z zakażeniem wirusem odrę jest immunosupresja. W jej wyniku zwiększa się ryzyko nadkażeń bakteryjnych i zakażeń oportunistycznych przez okres kilku tygodni, ale okres ten może być wydłużony nawet do 2–3 lat^(14,15). Przejawem immunosupresji jest limfopenia, obserwowana w okresie wysypkowym i związana z niedostateczną produkcją interleukiny 2^(16,17).

W przypadku odrę nie ma specyficznej terapii przeciwwirusowej. Stosuje się leczenie wspomagające w postaci nawodnienia i leków przeciwgorączkowych. Antybiotykoterapia powinna być wdrażana jedynie w przypadku wystąpienia powikłań. W latach 30. XX wieku pojawiły się doniesienia naukowe o skuteczności intensywnej terapii witaminą A⁽¹⁸⁾. W kolejnych latach zostały wydane rekomendacje dotyczące suplementacji witaminy A u dzieci chorujących na odrę⁽¹⁹⁾. Eksperti Cochrane Library dokonali przeglądu piśmiennictwa oceniającego efekty takiego postępowania. W skali ogólnej nie wykazano istotnego wpływu witaminy A na powikłania i śmiertelność w przebiegu odrę, ale zaobserwowano, że w grupie dzieci poniżej 2. roku życia, które otrzymały wyższe dawki witaminy A (200 000 j.), znacząco zmniejszyły się ryzyko zapaleń płuc oraz ogólna śmiertelność⁽²⁰⁾.

WNIOSKI

Odra jest chorobą wysoce zakaźną, związaną z wysokim odsetkiem powikłań, szczególnie u najmłodszych dzieci. Ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego z innymi chorobami wysypkowymi o etiologii wirusowej odrę wymaga przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej.

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.

Piśmiennictwo

1. Moss WJ: Measles. *Lancet* 2017; 390: 2490–2502.
2. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Główny Inspektorat Sanitarny: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. Available from: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017.pdf.
3. Strobel S, Marks SD, Smith P et al.: Choroby wieku dziecięcego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
4. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego: Szczepionka przeciw odrze. Available from: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/odra/3/#jak-powazne-moga-byc-objawy-odry>.
5. Mekki M, Eley B, Hardie D et al.: Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61: 1139–1144.
6. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J et al.: Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 226–232.
7. Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny: Eliminacja odrę/różyczki – program

- WHO – realizacja w Polsce – zasady – instrukcje. Warszawa 2018. Available from: <https://www.pzh.gov.pl/serwisy-tematyczne/program-who-eliminacji-odry-rozyczki>.
8. Janaszek-Seydlitz W: Odra w Polsce – badania seroepidemiologiczne. Available from: wwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/kursy/2004/Dod_1_1.pdf.
 9. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia: Program Szczepień Ochronnych na rok 2019. Available from: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/01/akt.pdf>.
 10. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego: Aktualne dane epidemiologiczne o zachorowaniach na odrę w Europie w 2017 roku. Available from: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/aktualne-dane-epidemiologiczne-o-zachorowaniach-odre-europie-2017-roku/>.
 11. Zhang L, Zhou P, Meng Z et al.: Infectious mononucleosis and hepatic function. *Exp Ther Med* 2018; 15: 2901–2909.
 12. Nanan R, Rauch A, Kämpgen E et al.: A novel sensitive approach for frequency analysis of measles virus-specific memory T-lymphocytes in healthy adults with a childhood history of natural measles. *J Gen Virol* 2000; 81: 1313–1319.
 13. Częścik A, Trzcńska A, Siennicka J: Wirus odry – reakcje odpornościowe związane z naturalnym zakażeniem oraz odpowiedzią poszczepienną. *Post Mikrobiol* 2011; 50: 235–245.
 14. Mina M, Metcalf CJ, de Swart RL et al.: Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* 2015; 348: 694–699.
 15. Griffin DE: Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol Rev* 2010; 236: 176–189.
 16. Griffin DE, Moench TR, Johnson RT et al.: Peripheral blood mononuclear cells during natural measles virus infection: cell surface phenotypes and evidence for activation. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40: 305–312.
 17. Laksono BM, Grosserichter-Wagener C, de Vries RD et al.: *In vitro* measles virus infection of human lymphocyte subsets demonstrates high susceptibility and permissiveness of both naive and memory B cells. *J Virol* 2018; 92: pii: e00131-18.
 18. Ellison JB: Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J* 1932; 2: 708–711.
 19. WHO, UNICEF: Joint WHO/UNICEF statement on vitamin A for measles. *Int Nurs Rev* 1988; 35: 21.
 20. Huiming Y, Chaomin W, Meng M: Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001479.