

KLÍŠŤOVÁ MENINGOENCEFALITIDA

MUDr. Václav Chmelík

Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice

Klíšťová meningoencefalitida je zánětlivé onemocnění centrální nervové soustavy. Je endemická v mnoha oblastech Evropy a Asie. Ohniska se vyskytují na celém území České republiky. V poslední době jich přibývá zřejmě následkem změn klimatu. Nákaza od klíštěte je podmíněna aktivitou člověka v přírodě a zde dochází rovněž ke změnám: zvláště starší lidé jsou exponováni přírodním ohniskům více než v minulých desetiletích. Výsledkem je prudký nárůst lidských onemocnění. Klíšťová encefalitida probíhá u většiny nemocných ve dvou fázích. Druhá fáze je spojena s postižením centrální nervové soustavy: meningitidou, závažnější encefalitidou a méně často s encefalomyelitidou. Encefalitida a myelitida jsou spojeny s přechodnými i trvalými následky, jež výrazně ovlivňují kvalitu života nemocných. Závažnost onemocnění narůstá s věkem. Etiologická léčba není možná, symptomatická léčba musí být u mnohých nemocných značně intenzivní. Očkování proti KME efektivně chrání proti vzniku nemoci a bylo s úspěchem zavedeno do endemických zemí. Ve většině evropských zemí jsou dostupné dvě bezpečné a účinné vakcíny vyráběné dvěma výrobci. Vzhledem k nárůstu počtu nemocných v České republice je namístě, aby stát a pojišťovny zvážily větší podporu očkování zvláště ve vyšších věkových skupinách.

Klíčová slova: klíšťová meningoencefalitida, epidemiologie, klinický průběh, očkování.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Tick-borne encephalitis is an inflammatory disease of the central nervous system. It is endemic in many regions of Europe and Asia. Hot spot areas are present in all parts of the Czech Republic. The number of foci is increasing probably due to climate changes. The infection of man is a result of his activity in nature. Outdoor activities of people are changing, and especially elderly people are exposed to natural foci more extensively compared to the past decades. The rapid increase of TBE is a result of these changes. Most of the patients have biphasic course of disease. In the second phase, the central nervous system is affected: meningitis, more serious encephalitis and encephalomyelitis are observed. Encephalitis and encephalomyelitis have temporary or long lasting sequelae very profoundly changing the quality of life. More serious diseases are observed in the elderly. There is no causal therapy, symptomatic treatment has to be very intensive in some patients. TBE vaccination is considered an effective prophylaxis to prevent the disease and has been successfully implemented in the endemic countries. Two safe and efficacious TBE vaccines produced by two manufacturers are available in most European countries. The rapid increase of TBE in the Czech Republic needs a new approach by the state and insurance companies to vaccination and its coverage especially in the elderly people.

Key words: tick-borne encephalitis, epidemiology, clinical course, vaccination.

Interní Med. 2007; 9(7–8): 328–330

Klíšťová meningoencefalitida (dále KME) je virová infekce centrální nervové soustavy. Má široké spektrum projevů: chřipkové onemocnění (I. fáze onemocnění), meningitida, encefalitida a myelitida mají různě závažný průběh v akutním onemocnění i následky. Nákaza je u nás vázána na přenos viru z klíštěte *Ixodes ricinus* v přírodním ohnisku.

Původce onemocnění

Virus klíšťové meningoencefalitidy (dále VKME) je sférický flavivirus s jednovláknitou RNA. Kapsidu tvořenou proteinem C obaluje lipidová membrána s proteiny M a E. Imunita je zprostředkována virus neutralizačními protilátkami proti glykoproteinu E. Vysoká homogenita evropského subtypu se subtypy sibiřským a dálněvýchodním vysvětluje efekt očkování evropskou vakcínou i proti nim.

Přenašeč

Není mezilidský přenos. Člověk se nakazí sáním klíštěte (nejčastěji dospělce nebo nymfy, ale i larvy), výjimečně i požitím nepasterovaného mléka nakaženého dobytka (kozy, ovce, krávy). Klíště obecné *Ixodes ricinus* je přenašečem u nás, východní subtypy přenáší *Ixodes persulcatus*. Klíště prodává

složitý vývoj, metamorfóza na další vývojové stadium a kladení vajíček vyžadují sání krve, virus se při tom přenáší na další vývojové stadium. Pro aktivitu klíšťat má zásadní význam vlhkost prostředí a teplota. Přírodní ohnisko tvoří klíště a hostitel – myš. Vzhledem k vysokým ztrátám během životního cyklu (asi 2000 vajíček – 200 larev – 10 nymf – 1 samička) je nutné, aby bylo nakaženo vysoké procento larev (pak je pravděpodobné, že se z nich vyvinou i infikované nymfy a samičky). Toho je dosaženo při synchronizovaném sání infikované nymfy s množstvím nenakažených larev na jedné myši. K takové synchronizaci jsou nutné správné teplotní a vlhkostní podmínky během roku, jen tehdy zůstává ohnisko aktivní.

Nákaza člověka

Sání klíštěte na člověka je příležitostné, podmínkou je těsný (ne nutně dlouhý) kontakt člověka s ohniskem. Pravděpodobnost nákazy člověka je tedy dána nejen procentem infikovaných klíšťat v ohnisku, ale i chováním člověka v přírodě. KME v naší zemi je spojena s rekreačními aktivitami v ohnisku, které umožní přisátí klíštěte: houbaření, jogging, jízda na kole, procházky. Tyto aktivity jsou vlastní nejen li-

dem žijícím v ohnisku, ale i víkendovým a prázdninovým rekreačním z měst nebo vzdálených zemí. KME se tak v posledních letech stala nemocí cestovatelů. Muži jsou následkem svého chování v přírodě postiženi častěji než ženy. V posledních desetiletích se výrazně změnil přístup starších lidí (generace 50+) k životu: cítí se mladší, jsou aktivní, ekonomicky silnější, svůj volný čas tráví aktivně v přírodě, cestují. Jejich expozice přírodním ohniskům je tak mnohem větší než v minulosti, proto narůstá počet nemocných v nejvyšších věkových skupinách.

KME v České republice

Klimatické změny patrně vedou k šíření ohnisek do vyšších nadmořských výšek. Díky tomu a vysoké mobilitě našich občanů a změnám jejich chování dramaticky narůstá pravděpodobnost infekce a počet prokázaných onemocnění v ČR.

Patogeneze onemocnění

Klíště vstříkne do tkáně sliny a sáje pak krev ze vzniklé kaverny. VKME přítomný ve slinách proniká do tkáně, pomnoží se a po 2–3 dnech vznikne první virémie, po dalším pomnožení druhá větší virémie, jejímž klinickým projevem je první fáze KME. Při ní

může virus vstoupit do CNS. Po krátkém mezidobí vyvolá neurologické příznaky topicky odpovídající infikovaným tkáním CNS.

Klinický obraz onemocnění

Onemocnění probíhá u většiny nemocných ve dvou fázích, ne však vždy. Část infikovaných si není vědoma přísátí klíštěte (zhruba 1/4–1/3), dvoufázový průběh lze vysledovat u 4/5 nemocných.

První fáze KE

Klinický obraz I. fáze je rozpoznán zřídka: pacient je vyšetřen s chřipkovými příznaky a nebývá provedeno laboratorní vyšetření. Zhodnocení, že šlo o I. fázi onemocnění, bývá zpětné. Stesky pacientů bývají necharakteristické (teplota, bolesti hlavy, méně často zvracení, závrať), klinické známky bývají lehké a nejasné (lehké příznaky infekce horních dýchacích cest, někteří nemocní se mohou dostat do nemocnice s meningeálním drážděním). Pokud jsou takoví nemocní laboratorně vyšetřeni, může lékaře zaskočit leukopenie, trombocytopenie či bicytopenie a mírné zvýšení transamináz. Sérologie na KME je v této chvíli zpravidla negativní.

Druhá fáze KE

Dostaví se po krátkém období bez příznaků (nebo s minimálními stesky). Nejčastější stížnosti pacienta při přijetí jsou horečky, bolest hlavy, zvracení, světlolachost, závrať. V objektivním nálezu je vyjádřeno do různé míry meningeální dráždění (nemocní bez větší opozice šíje jsou výjimeční, ale v naší retrospektivní studii tvořili asi 1%). Změny topické mohou být vyjádřeny již na počátku onemocnění, nebo se mohou vyvinout v čase i po poklesu teplot. Další průběh se odlišuje u jednotlivých nemocných. Obecně se popisuje syndrom meningitidy, encefalitidy či encefalomyelitidy, případně myeloradikulitidy. Příznaky postižení různých etází CNS jsou však u jednotlivých nemocných vyjádřeny v různé závažnosti a kombinaci. Většinou se literárně uvádí asi 50–55% meningitid, 30–35% encefalitid a asi 10% myelitid. Meningitická forma je charakterizována krátkým horečnatým obdobím se zvracením, bolestí hlavy, schváceností. Již po 3–5 dnech tyto příznaky ustupují, ale výkonnost se vrací pomaleji. Nemocní s encefalitidou mají v různé míře vyjádřeny poruchy vědomí a mnestických funkcí, mozečkové příznaky, poruchy spánku. Obrny jsou někdy vyjádřeny již na počátku onemocnění, mohou se však vyvinout až po poklesu teplot. Životní funkce ohrožuje postižení středových struktur mozku a prodloužené míchy. Při myelitidě jsou postiženy především přední rohy krční míchy: to je spojeno s rozvojem chabých obrn, většinou s větším postižením proximálních svalových skupin; mívají trvalé těžké následky. Mortalita

onemocnění se v minulosti uváděla do 3%, v současnosti do 1%.

Laboratorní vyšetření může vést k podezření na jinou než virovou etiologii nemoci: leukocytóza a elevace jaterních testů jsou ve II. fázi časté (23%), zvýšený bývá i CRP. Proteinocytologická asociace v moku je v diferenciálním rozpočtu spojena s převahou mononukleárních leukocytů, ale v prvním získaném moku nacházíme u téměř třetiny převahu polynukleárů. CT vyšetření zpravidla neprokazuje změny ani u těžkých parietických postižení. Magnetická rezonance (pokud je provedena) může prokázat hypersignální nález v thalamické oblasti, tento nález ale není v jasné korelaci se závažností celkového stavu.

Obtíže nemocného nekončí s odezněním akutní nemoci. Zvláště nemocní s encefalitidou a myelitidou mají dlouhotrvající obtíže. Jsou popisovány až u 58% nemocných (1, 4). Jednotlivé obtíže (bolesti hlavy, poruchy soustředění, spánku, nevykonnost, závrať) se u některých nemocných kombinují do takzvaného postencefalitického syndromu. Kvalita života je ovlivněna u některých nemocných po několik měsíců, méně často trvale (8).

Onemocnění probíhá závažněji s narůstajícím věkem. Děti obvykle mají meningitidu, počáteční příznaky (teplota, bolest hlavy, zvracení) jsou výrazné, ale rychle mizejí. Jednotlivé těžké až fatální průběhy byly však popsány (6). Podle prospektivní německé studie s narůstajícím věkem stoupá počet encefalitid (4, 7). Významně tak narůstá počet poruch vědomí, obrn, mozečkových příznaků, nutnost péče na jednotce intenzivní péče, umělé plicní ventilace a též počet fatálních zakončení nemoci.

V naší retrospektivní studii 493 nemocných s KME (Nemocnice České Budějovice za období 5 let) jsme syndrom těžší encefalitidy zaznamenali zhruba u třetiny, stejně jako lehčí meningitický syndrom. Encefalomyelitický průběh byl u nás 5%. Zbytek tvořili pacienti s převahou meningitických příznaků a lehčími známkami poruchy funkce mozku a mozečku. Přechodné poruchy hybnosti byly zaznamenány u 12% nemocných, z toho vznikly významné parézy v 6%, změny vědomí kvantitativní v 21% a kvalitativní u 19% nemocných. Hlavními obtížemi, na něž si rekonvalescenti stěžovali, byly bolesti hlavy, závrať (velmi časté ve věkové skupině nad 65 let věku), třes, problémy s koncentrací, problémy se spánkem. U čtvrtiny pacientů jsme konstatovali postencefalitický syndrom. Trvalé následky jsme zaznamenali u 5% pacientů (v 1,2% byly důvodem invalidity), úmrtí v 0,6%. Klinický nález a následky byly nejhorší u pacientů starších 65 let, závažnější u dospělých ve srovnání s dětmi, rekonvalescence byla delší a s větším dyskomfortem u žen ve srovnání s muži.

Diagnóza

Opirá se o anamnézu a nález meningeálního dráždění. Rozhodujícím vyšetřením je pak nález v mozkomíšním moku: desítky až stovky buněk/3mm³, zvýšená bílkovina s normální či lehce vyšší glukózou a nezvýšeným laktátem. U některých nemocných je nápadně vysoký počet leukocytů (až 3000/3) a zvýšený relativní počet polynukleárů. Zde je zdroj diagnostických obtíží, pro které je třeba rozšířit vyšetření o další kultivační, sérologické, molekulárně biologické vyšetření moku a krve. Velkou pomoc v rozlišení hnisání, virového zánětu a úklidové reakce v kompartmentu CNS nabízejí moderní likvorologické metody: energetika moku, vyšetření bariérových funkcí, zánětlivých markerů a cytologie. Sedimentace erytrocytů bývá zvýšená a ve druhé fázi bývá i leukocytóza. Pro vyloučení ložiskového postižení mozku (cerebritis, ischemie, demyelinizace) se provádí MRI mozku. Typickým MRI nálezem při KME je hypersignální nález v oblasti thalamu. Etiologii nakonec potvrdí sérologie. Na začátku druhé fáze již bývají zvýšené specifické IgM a do druhého odběru stoupají i IgG. Průkaz protilátek v moku není přínosem, na počátku onemocnění bývají negativní a později je již diagnóza zřejmá z průkazu protilátek v krvi. PCR průkaz viru nemá význam: virémie je prchavá v první fázi a v období neuroinfekce je již negativní v moku i krvi.

Diferenciální diagnóza

Diferenciálně diagnostické problémy tedy působí jednak leukopenie a trombopenie v první fázi onemocnění (hematologická onemocnění). Zvýšení sedimentace erytrocytů a leukocytů v krevním obraze a v moku (s někdy přítomnou převahou polynukleárních leukocytů) a vysoké bílkoviny moku mohou vést k úvaze o hnisavé neuroinfekci (absces mozku, purulentní meningitis) a k chybnému podání antibiotika. Nález odpovídající serózní neuroinfekci v mozkomíšním moku nutí k vyloučení jiných virových neuroinfekcí zvláště tam, kde není údaj o přísátí klíštěte a první sérologie je neurčitá. Urychleně je pak nutno vyloučit herpesvirovou encefalitidu a dále etiologii enterovirovou. Další vyšetření je zaměřeno na další neurotropní mikroorganismy a na jiné původce přenášené sáním klíštěte (lymeskou borreliózu, anaplasmózu, případně tularémii). V nejasných situacích je třeba vyšetření rozšířit k vyloučení demyelinizačních a cévních onemocnění mozku. Zvýšení ALT může budít podezření na onemocnění jater.

Léčba

Není specifické virostatikum. První fáze onemocnění je dobře zvládnuta podáním antipyretik, analgetik. Obtíže nemocného a teplota spontánně odeznívají. Příznaky ukazující na postižení horních

dýchacích cest však často vedou lékaře prvního kontaktu k zbytečnému podání antibiotika. Druhá fáze onemocnění vyžaduje analgetika, antipyretika, řádnou hydrataci, výživu. Při meningitickém průběhu onemocnění pak příznaky spontánně ustoupí a následuje delší rekonvalescence. Encefalitida má dramatictější příznaky a dle závažnosti stavu je pak symptomatická léčba mnohem aktivnější. U starších polymorbidních nemocných je nutno dosáhnout co nejlepší kompenzace základních onemocnění, dobré hydratace, výživy, těsné kontroly diabetu. Zmatenost či těžší porucha vědomí (kvalitativní i kvantitativní) pak vede k antiedematózní léčbě, podání nootropik a psychofarmak. Mozečkové příznaky vyžadují kromě farmakologické léčby i rehabilitační péči. Obrny jsou spojeny s dlouhodobou rehabilitací. Poruchy dýchání u těžkých encefalitid a encefalomyelitid si vyžadují umělou plicní ventilaci. Podání kortikosteroidů je kontroverzní. Autoři z německy mluvících zemí je poměrně rozhodně odmítají. U těžkých progredujících příznaků encefalitidy je však na našem pracovišti jednotlivým nemocným podáme. Imunoglobuliny nejsou přínosem. Antibiotika podáme jen v diferenciálně diagnostických rozpácích mezi virovým a bakteriálním zánětem, po potvrzení virové etiologie je vysadíme. Stav po proběhlé encefalitidě je spojen s množstvím jednotlivých dysfunkcí, které je třeba řešit komplexně: dlouhodobou rehabilitací v nejširším slova smyslu (zde může prospět lázeňská léčba) spojenou s podáním analgetik, nootropik, sedativ, antidepresiv či neuroleptik, pro některé nemocné je velmi žádoucí psychoterapie. Léčení je vždy dlouhodobé a výsledky ne vždy uspokojivé.

Prevence vzniku onemocnění

Pravděpodobnost přisátí klíštěte můžeme ovlivnit změnou chování v přírodě a použitím repelentů. Pravděpodobnost nákazy můžeme jen do jisté míry snížit osobní prohlídkou po návratu z lesa a včasným vytažením klíštěte. Dříve podávané imunoglobuliny již nejsou na trhu. Jejich podání údajně způsobilo těžší průběh encefalitidy u několika dětí (šlo však o pozorování pouze z jednoho německého pracoviště).

Očkování

Je jedinou skutečně účinnou metodou, jak předcházet vzniku onemocnění. V západní a střední Evropě jsou nyní na trhu vakcíny dvou výrobců. *Konvenční schéma* sestává z první dávky v den 0, další dávky za 1–3 měsíce a 3. dávky za 9–12 měsíců. *Zkrácené schéma* slouží v případě náhlého odjezdu do ohniska v sezóně, u dostupných vakcín se poněkud liší. Významných hladin protilátek je dosaženo po 2 týdnech od druhé dávky u více než 90 % očkovaných (9). Mnoho let bylo doporučováno přeočkování každé 3 roky. Čerstvé sérologické studie

vedly k poznatku, že imunita přetrvává déle. V roce 2004 doporučila rakouská komise změnu: první přeočkování (booster) aplikované po 3 letech, následují další přeočkování každých 5 let u lidí mladších než 60 let. U lidí starších než 60 let zůstává přeočkování každé 3 roky. Naše doporučení se shoduje s doporučením rakouským.

Efektivita očkování

Účinnost očkování můžeme posuzovat do jisté míry z dosažených titrů protilátek. Přesnější je posuzování efektivity jako srovnání výskytu onemocnění u imunních a neimunních jedinců. F. X. Heinz a spolupracovníci stanovují v současnosti efektivitu očkování na 99,3 % (2).

V současnosti je očkováno zhruba 88 % občanů Rakouska. Očkování je v Rakousku v centru pozornosti a předmětem národní hrdosti, první úspěšnou vakcínu totiž vytvořil tým profesora Kunze z Vídně (5). Masivní očkování vedlo během čtvrt století ke snížení počtu nemocných z 600–700 za rok na 88 v roce 2006. Naše republika je rakouskými autory používána běžně jako kontrolní skupina. Za stejné období došlo u nás při nízké proočkovanosti k nárůstu ze zhruba 300–400 nemocných na 1028 v roce 2006.

Vztah naší veřejnosti k očkování

KME je nemocí volného času a imunita proti ní je individuální. Očkování je tak u nás považováno za soukromou záležitost jak veřejností, tak institucemi. Pro některé sociální skupiny je celé základní schéma i značnou ekonomickou zátěží. Zdravotní pojišťovny zatím podporovaly očkování dětí do 15 let tak, že hradily třetí dávku základního schématu. V principu je to strategie správná (vede ke kompletnímu základního schématu) a je to dobrá investice do budoucnosti. Nejvíce ohroženou a v léčbě i rekonvalescenci nejnákladnější skupinou nemocných jsou však senioři. Pro ně je očkování drahé a nejsou k němu motivováni.

Existuje mnoho mýtů o „promořenosti“ obyvatel v ohnisku: dokonce i mnoho lékařů si myslí, že po přisátí stovky klíšťat v průběhu desítek let je již rezident v ohnisku jistě imunní. V Římovské studii jsme před několika lety prokázali, že je to omyl (8). Pouze 10 % dlouhodobých obyvatel endemického městečka mělo „tíse vzniklé protilátky“. Ti ostatní buďto klíšťovou meningoencefalitidu prodělali, nebo byli očkováni, nebo byli k nemoci plně vnímaví!

Současná situace je výzvou i pro odbornou veřejnost. Dětské lékaře očkování proti KME běžně doporučují od 3 let věku. Ve vysoce rizikových situacích mohou zvážit očkování dětí již od jednoho roku věku, rakouští kolegové ve zvláštních případech přistupují k očkování již v 6 měsících. Praktičtí lékaři pro úspěšné by mnohem více měli doporučovat očkování zvláště starším lidem žijícím v ohnisku.

Závěry

KE má v našich podmínkách poměrně nízkou mortalitu. Přináší však nemocným obtíže nejen v akutní fázi, ale je zdrojem dlouhodobých problémů v rekonvalescenci a dlouhé pracovní neschopnosti. Má statisticky významně závažnější průběh u pacientů starších 65 let, rekonvalescence je horší u žen. Vývoj v posledních letech ukázal, že počet očkovaných u nás je zcela nedostatečný k tomu, aby nemoc dále nepřibývala. KME se stala celospolečenským i ekonomickým problémem. Tyto skutečnosti by měly vést Ministerstvo zdravotnictví ČR a zdravotní pojišťovny k novému zhodnocení situace a k změně přístupu k očkování proti této nemoci. Jako první krok bychom jistě uvítali, kdyby 3. dávka vakcíny v základním schématu byla hrazena i v jiných věkových skupinách než u dětí – především ve skupině lidí starších 60 let.

MUDr. Václav Chmelík

Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice
Boženy Němcové 54, 370 01 České Budějovice
e-mail: chmelik@nemcb.cz

Literatura

- Haglund M, Günther G. Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 21 (Suppl. 1), 11–18 (2003).
- Handouts of 9th ISW TBE 2007 Vienna, 25–26 Jan 2007.
- Chmelik V, Petr P, Slamova I, Filipova P, Houserova L, Chrdle A, Kalova H. Quality of life after tick borne encephalitis. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol 10, Suppl. 3, 2004, p. 397.
- Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in Southern Germany 1994–98 *Brain* 122, 2067–2078 (1999).
- Kunz C. Vaccination against TBE in Austria: the success story continues *Int. J. Med. Microbiol.* 291, 56–57 (2002).
- Kunze U, Asokliene L, Busse A, Chmelik V, Heinz FX, Hingst V, Kaiser R, Kraigher A, Krech T, Linquist L, Lucenko I, Rosenfeldt V, Sandell B, Salzer H, Strle F, Süß J, Zilmer K, Mutz I. Tick borne encephalitis in childhood: conference report and consensus of the International Scientific Working Group on tick-borne encephalitis (ISW-TBE) *Vaccine*, Volume 23, Issue 6, 21 December 2004, Pages 729–731.
- Kunze U, Baumbach U, Bretschneider R, Chmelik V, Gruber Loebenstein B, Haglund M, Heinz F, Kaiser R, Kimming P, Kunz Ch, Kunze M, Mickiene A, Mistic-Majerus L, Randolph S, Rieke B, Stefanoff P, Suess J, Wimmer R. The golden agers and tick borne encephalitis, *Vaccine*, Volume 24, 2006.
- Luňáčková L, Chmelik V, Šipová I, Žampachová E, Bečvářová J. Epidemiologické sledování klíšťové encefalitidy v Jižních Čechách – lokalita Římov, *Epidemiologie mikrobiologie imunologie* č. 2, roč. 52, duben 2003.
- Zent O, Broker M. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present *Expert Rev. Vaccines* 4 (5), 747–755 (2005).