

Klíšťová meningoencefalitida: 2 komplikované případy

MUDr. Martina Pýchová, MUDr. Lenka Vojtilová, MUDr. Marta Šnelerová, MUDr. Michaela Freibbergerová, MUDr. Radana Pařízková, prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Klíšťová meningoencefalitida je virové onemocnění přenášené klíšťaty. Klinicky se onemocnění projevuje postižením nervové soustavy různé tíže. Typicky je to meningitida, encefalitida nebo méně častá meningoencefalomyelitida. Následky onemocnění mohou být i trvalé, ať už v podobě postencefalitického syndromu či především končetinových paréz, které se upravují jen velmi pozvolna a jejich reparace nemusí být úplná. Smrtnost onemocnění dosahuje 1–2 %. Jedinou účinnou ochranou proti tomuto onemocnění je očkování. V níže uvedených kazuistikách poukazujeme na dva případy pacientů hospitalizovaných na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno, u nichž onemocnění skončilo fatálně či vedlo k trvalým zdravotním problémům.

Klíčová slova: klíšťová meningoencefalitida, postencefalitický syndrom, parézy, očkování.

Tick-borne encephalitis: two complicated cases

Tick-borne encephalitis (TBE) is a viral infection transmitted by ticks. It is a central nervous system disease. Typically it causes meningitis, encephalitis or less often meningomyeloencephalitis. There can be even permanent consequences of the disease such as post-encephalitic syndrom or palsies which are treatable very slowly. Mortality is about 1–2%. Vaccination is the only effective protection against TBE. This article presents two patients hospitalized in The Department of Infectious Diseases Faculty Hospital Brno, in which disease ended fatally or with permanent health problems.

Key words: tick-borne encephalitis, post-encephalitic syndrome, palsies, vaccination.

Interní Med. 2013; 15(5): 176–178

Úvod

Klíšťová meningoencefalitida (KME) je virové onemocnění postihující nervový systém. Původcem je virus z čeledi flavivirů. Jedná se o RNA obalený virus. Samotný virus byl poprvé popsán sovětským vědcem Zilberem v roce 1937, ale již v roce 1931 rakouský lékař Schneider zaznamenal souvislost mezi výskytem aseptické meningitidy a ročním obdobím (1). Onemocnění se vyskytuje v širokém pásmu sahajícím od střední Evropy (včetně jižních oblastí Skandinávie) až po Dálný východ. Dle genetického rozlišení a výskytu rozlišujeme 3 subtypy viru: evropský (vyskytující se na našem území), sibiřský a dálně-východní (1, 2). KME je onemocnění s ohniskově ložiskovou lokalizací. V České republice jsou oblastmi nejvyššího výskytu jižní Čechy, Posázaví a oblast Podyjí (tzn. zejména v povodí velkých řek). KME řadíme mezi tzv. arbovirové infekce (arthropod-borne viruses). K přenosu onemocnění dochází prostřednictvím klíštěte.

Na našem území se jedná o druh *Ixodes ricinus*. Virus se nachází v slinných žlázách klíštěte a k přenosu dochází již v prvních okamžicích od začátku sání. Přirozeným rezervoárem viru jsou drobní hlodavci. Větší savci jako lišky, divoká prasata, ale i krávy, kozy a ovce jsou stejně jako člověk náhodným hostitelem. Zvláštní a nepříliš častou

formou přenosu je přenos prostřednictvím nepasterizovaného mléka infikovaných zvířat (v roce 1951 se tak ve Slovenském městě Rožňava nakazilo více než 600 lidí) (3). Více než dvě třetiny infekcí mohou probíhat asymptomaticky. Pokud dojde k onemocnění, má většinou charakteristický dvoufázový průběh. Po uplynutí inkubační doby, která obvykle činí 7–14 dní (maximálně 2–28 dní) nastane nakrátko období charakteristické mírnými chřipkovými příznaky. Tyto potíže trvají obvykle 2–7 dní. U některých nemocných může dojít k tzv. abortivnímu průběhu. Další fáze nastane a dojde k sérokonverzi s tvorbou projekčních protilátek. U ostatních se po přechodném zlepšení stavu trvajícím 2–10 dní objeví druhá fáze onemocnění. Typická je horečka přes 38 °C a neurologické symptomy různého rozsahu. Dle nich pak rozlišujeme několik forem onemocnění: meningitidu (cca 50 % pacientů), meningoencefalitidu (40 %) a meningoencefalomyelitidu (10 %) (5). U třetí zmíněné formy může docházet k rozvoji paréz dokonce ještě 5–10 dní po odeznění teplot. Nejzávažnějším postižením je pak tzv. kmenová forma končící většinou smrtí nemocného. Tíže onemocnění je přímo úměrná věku nemocného. U evropského typu viru nedochází k chronickým průběhům a mortalita KME činí zhruba 1–2 % (4, 5, 6).

Kazuistika 1

V srpnu 2010 byl na Kliniku infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice Brno přijat 51letý pacient (do té doby bez závažnějšího onemocnění), s anamnézou febrilního stavu a opakované expozice klíšťaty. Již ambulantně byla sérologicky potvrzena diagnóza KME. Při přijetí byl pacient ameningeální a bez známek paretického postižení. Lumbální punkce prokázala v likvoru serózní zánět – mononukleární 150/μl, polynukleární 410/μl, celková bílkovina 1,22 g/l. Zánětlivé markery byly lehce elevovány – C-reaktivní protein (CRP) 61,8 mg/l, leukocyty 13,50 x 10⁹/l. Ostatní laboratorní hodnoty – natrium 135 mmol/l, kalium 3,8 mmol/l, chloridy 97 mmol/l, bilirubin 32,9 μmol/l, transaminázy v normě, gama-glutamyltransferáza 1,70 μkat/l, trombocyty 282 x 10⁹/l, leukocyty 5,04 x 10⁹/l, hemoglobin 153 g/l. U pacienta byla zahájena antiedematózní terapie (dexametazon 8 mg i.v. á 8 hodin, 20% manitol 80 ml i.v. á 8 hod.). Již druhý den hospitalizace si pacient stěžoval na chrapot a ztížené polykání. Bylo vysloveno podezření na oboustrannou parézu nervi recurrentis a pacient byl přeložen na monitorované lůžko Jednotky intenzivní péče (JIP) KICH. Po navýšení antiedematózní terapie (dexametazon a manitol po 6 hodinách) došlo k mír-

nému zlepšení stavu. Současná neuroborrelióza byla sérologickým vyšetřením mozkomíšního moku vyloučena. Během pobytu na JIP dochází u pacienta k rozvoji levostranné bronchopneumonie. Kontrolní CRP bylo 44,1 mg/l, leukocyty $15,3 \times 10^9/l$. Pacientovi byl nasazen empiricky cefotaxim v dávce 2 g á 8 hod. Po stabilizaci stavu byl pacient přeložen zpět na standardní lůžko, kde bylo pokračováno v zavedené léčbě. Pátý den hospitalizace ale došlo k opětovnému zhoršení celkového stavu. Pacient byl apatický, neklidný, s nově vzniklou afonií a následně byl přeložen zpět na JIP KICH. Osmý den od přijetí se v neurologickém obraze rozvinula kvadruparéza a pacient upadl do respirační tísně s nutností akutní intubace a umělé plicní ventilace (UPV). Následně dochází ke vzniku vegetativní nestability s bradykardií. Byla zavedena dočasná srdeční stimulace, epicystostomie a podpora oběhu vasopresory. Terapie levostranné bronchopneumonie byla po 13 dnech ukončena. 10. den UPV se u pacienta rozvíjí ventilátorová pneumonie. Pacient byl febrilní, vzestup CRP byl pouze mírný na 46,7 mg/l a leukocytóza dosáhla hodnot $25,8 \times 10^9/l$. Kultivačně byla ze sputa prokázána polymikrobiální etiologie pneumonie – meticilin rezistentní *Stafylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Escherichia coli*. Antibiotická terapie byla navýšena o meropenem 1g á 8 hod. a kotrimoxazol 960 mg á 12 hod. intravenózně. Pro známky centrální polyurie musel být pacientovi opakovaně podáván desmopresin. Stav pacienta se poté stabilizoval, bylo započato se snižováním analgesedace a snahou o šetrný weaning. Neurologicky u pacienta ale stále přetrvávala těžká kvadruparéza až plegie, proto byla kortikoterapie vysazována velmi pozvolna. Postupně se neurologický náález u pacienta lepší, objevuje se náznak flexe končetin a pohyb prstů. 29. den hospitalizace byl pacient na přechodnou dobu přeložen na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) FN Brno. Pobyt zde se však komplikoval rozvojem urosepsy etiologie *Enterococcus faecium* (CRP 189,7 mg/l, leukocyty $13,6 \times 10^9/l$). Cíleně byl podáván vancomycin v dávce 0,5 g i.v. á 6 hod. V průběhu sepsy došlo k opětovnému zhoršení ventilačních parametrů a pacient byl opět dočasně napojen na UPV. Ze sputa byly kultivací zachyceny *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*, proto po domluvě s antibiotickým střediskem byl opětovně ordinován meropenem 2 g á 8 hod. Dále bylo doplněno neurologické konzilium se závěrem smíšené kvadruparézy akcentované kořenově s přechodným kmenovým poškozením. Po stabilizaci a úspěš-

ném weaningu byl opět přeložen na lůžko JIP KICH a následně standardní lůžko. Kultivačně byl ze sputa opět pozitivní záchyt MRSA a *P. aeruginosa*. Vzhledem k celkovému stavu pacienta byla nasazena antibiotika dle citlivosti – gentamicin 240 mg á 24 hod. i.v. a rifampicin 300 mg á 8 hod. do nazogastriční sondy. Pacient byl afebrilní, bez vzestupu CRP. Přes veškerou péči ale nakonec dochází 49. den od začátku hospitalizace k úmrtí pacienta. V pitevním protokolu bylo uvedeno, že 51letý muž s kmenovou formou KME zmráá v důsledku katarálně-hnisavé až abscedující bilaterální bronchopneumonie.

Kazuistika 2

V červenci 2011 byla 49letá žena s febrilním stavem, cefaleou a typickým dvoufázovým průběhem přijata na KICH s podezřením na neuroinfekci. Dva týdny před hospitalizací se u pacientky objevily první potíže charakteru bolestí hlavy, slabosti a subfebrilních teplot. Navštívila svého praktického lékaře, který naordinoval pacientce empirickou antibiotickou terapii. Potíže odezněly a pacientka se vrátila zpět do zaměstnání. Asi po týdně zlepšení se však obtíže objevily znovu a s větší intenzitou. Pacientka opakovaně zvracela, stěžovala si na bolesti hlavy a teploty byly již přes 38 °C. Po 3 dnech pacientka vyhledala lékařskou pohotovost, odkud byla odeslána na KICH. Při přijetí byla subfebrilní, plně orientována, v neurologickém obraze dominovaly pozitivní meningeální jevy. Při laboratorním vyšetření krve byla zjištěna lehká elevace zánětlivých ukazatelů (CRP 44,9 mg/l, leukocyty $18,20 \times 10^9/l$). Ostatní základní laboratorní hodnoty (ionty, kreatinin, urea, jaterní testy, hemoglobin, trombocyty) byly v normě. U pacientky byla provedena lumbální punkce s nálezem serózního zánětu v CSF – mononukleáry 35/μl, polynukleáry 126/μl, celková bílkovina 0,62 g/l. Sérologicky byla prokázána KME. I přes zavedení plné antiedematózní terapie dochází čtvrtý den hospitalizace ke zhoršení stavu, rozvoji kvadruparézy, bilaterální parézy lícinního nervu (n. VII) a dysartrie. Pacientka byla přeložena na monitorované lůžko KICH JIP. Antiedematózní terapie byla navýšena. V úvodu monitorace u pacientky byla zachycena sinusová bradykardie se spontánní úpravou. Osmý den pobytu na JIP se stav pacientky pozvolna začíná upravovat, odeznívá dysartrie a paréza n. VII. Také kvadruparéza se mírně zlepšila a bylo započato s rehabilitací na lůžku při pozvolném snižování kortikoterapie (převedena na perorální formu). Po 14 dnech pobytu na JIP byla pacientka přeložena zpět na standardní oddělení. V neurologickém ob-

raze pacientky přetrvávala triparéza s akcentací na dolních končetinách (středně těžká) a lehká paréza levé horní končetiny (LHK). Po domluvě byla pacientka přeložena na neurologické oddělení nemocnice Blansko k pokračování v rehabilitaci na tamním rehabilitačním oddělení. K první kontrole na KICH se pacientka dostavila dva týdny po ukončení měsíčního pobytu na rehabilitačním oddělení. Zvládala již samostatnou chůzi o dvou francouzských holích (FH) na krátkou vzdálenost. Problematické však stále bylo postavení se ze sedu a na lůžku se zvedala přes pravý bok. Subjektivně se cítila lépe, bolesti hlavy a poruchy spánku neměla. Pouze si stěžovala na amnézii na pobyt na JIP KICH. Elektroencefalografické vyšetření (EEG) bylo u pacientky v normě a neurologické vyšetření bylo již jen s nálezem levostranné symptomatologie. Kortikosteroidy (v té době pacientka užívala 10 mg Prednisonu denně) byly postupně vysazeny. V plánu byl ještě další pobyt na rehabilitačním oddělení. Další kontrola proběhla v prosinci roku 2011. V mezičase pacientka nadále pokračovala v ambulantní rehabilitaci dvakrát týdně. Subjektivně si po vysazení kortikoidů stěžovala na parestezie levé poloviny hrudníku, bolesti LHK a zhoršení řeči při větším psychickém či fyzickém vypětí. Hybnost končetin byla ale jak objektivně, tak i z pohledu pacientky zlepšena. Chůze s FH již byla lepší, také se zvládla posadit z lehu bez cizí pomoci. Ke kontrole půl roku od proděláné KME se pacientka dostavila již pouze s jednou FH. V neurologickém obraze sice stále přetrvávala levostranná symptomatologie, ale celkový stav byl od poslední návštěvy zlepšen. V dubnu 2012 pacientka absolvovala 4týdenní lázeňský pobyt. V červnu 2012 se dostavila k poslední kontrole (rok po KME). Po psychické stránce se pacientka cítila dobře, v objektivním nález u pacientky stále přetrvávala levostranná symptomatologie s akcentací na horní končetině (omezené vzpažení a flekční postavení končetiny). Chůzi zvládala již samostatně bez pomoci FH. Po roce od propuštění byla pacientka vyřazena z dispenzarizace na KICH a s reziduálním neurologickým deficitem byla předána do dlouhodobé péče ambulantního neurologa.

Diskuze

V diagnostice KME využíváme biochemické a cytologické vyšetření moku a sérologická vyšetření. Při cytologickém rozboru likvoru nacházíme mírnou pleocytózu (desítky až stovky buněk), většinou s převahou polymorfonukleárů (60–70 %). V krevním obraze je často mírná

leukocytóza s převahou segmentů a CRP může být také lehce elevováno. Naopak leukopenie, trombocytopenie a mírná hepatopatie spíše svědčí pro první fázi onemocnění. K jednoznačnému určení diagnózy KME slouží sérologický průkaz protilátek (PL) třídy IgM a IgG v séru. V první fázi onemocnění je sérologické vyšetření vždy ještě negativní. Protilátky se objevují až při nástupu neurologických příznaků. V séru pak nacházíme silně pozitivní protilátky třídy IgM, ale již i pozitivní protilátky třídy IgG. Protilátky třídy IgM přetrvávají v séru minimálně ještě tři měsíce po prodělaném onemocnění. Průkaz PL je možný i v likvoru, vyšetření séra je ale plně postačující. Metoda polymerázové řetězové reakce (PCR) se v běžné praxi nevyužívá, slouží spíše pro epidemiologické účely (procento infikovaných klíšťat) (1, 4, 6, 7).

Kauzální terapie KME není doposud dostupná. K léčbě se využívá pouze symptomatická terapie (klid na lůžku, antipyretika, analgetika, hydratace, antiedematózní terapie a při selhání vitálních funkcí i UPV atd.) Otázka využití kortikoidů v terapii KME není odbornou veřejností stále jednoznačně uzavřena. Někteří autoři doporučují podávání kortikoidů u těžkých průběhů onemocnění. Jiní naopak považují jejich podání za nepříznivé (1, 2, 4, 5, 8). V praxi jednotlivá pracoviště vycházejí spíše ze svých letitých zkušeností. Na našem pracovišti používáme krátkodobou kortikoterapii (5–7 dní) jako součást antiedematózní léčby a v případě paretických komplikací pak ponecháváme malou dávku perorálních kortikoidů po dobu několika týdnů s ohledem na závažnost postižení a rychlost úpravy paréz. Využití specifických imunoglobulinů se v minulosti neosvědčilo. Aby došlo k zabránění rozvoje onemocnění, musí být imunoglobulin podán do 96 hodin od expozice. Jeho pozdější podání naopak může vést k těžšímu průběhu KME (podávání imunoglobulinu v letech 1982–1996 vedlo k těžkému průběhu u šesti léčených dětí,

u dvou dokonce onemocnění skončilo smrtí) (9). V současné době není tento imunoglobulin na našem trhu k dispozici.

Závěr

KME je v první řadě preventabilní onemocnění, jedna z mála virových infekcí, u které je dostupná účinná a relativně bezpečná vakcína. V dnešní době jsou na trhu dvě vakcíny: FSME-Immun a ENCEPUR (obě využívají inaktivovaný virus). Vakcíny jsou silně imunogenní a jejich pravidelná aplikace vede ke vzniku dostatečné hladiny protektivních protilátek. Vytvořené PL navíc vykazují i zkříženou reaktivitu s ostatními subtypy viru. Na trhu jsou k dispozici i vakcíny modifikované pro dětskou populaci (FSME – Immun 0,25ml do 16 let věku, Encepur junior do 11 let). Dětská podoba vakcíny obsahuje poloviční koncentraci antigenu (1, 6, 8, 10). Součástí prevence je samozřejmě i ochrana před přisátím klíšťat, tzn. vhodný oděv a pravidelné používání repelentů. Obě vakcíny jsou srovnatelně účinné a kompatibilní. K záměně by se mělo ale přistupovat pouze v případě výpadku jedné vakcíny na trhu a potřebě pokračovat ve vakcinaci dle základního očkovacího schématu. V případě potřeby aplikace bosteru je vhodnější vyčkat, až bude dříve již aplikovaná vakcína k dispozici. Důvodem je pouze nedostatek klinických dat, nikoliv riziko nežádoucích reakcí (11, 12).

Přestože je očkování proti KME velmi účinné (dle dostupných dat až 98,7 %) a může tak zabránit komplikovanému průběhu s mnohdy i trvalými následky, nedosahuje pročkovanost v České republice ani 20 % (10). Na tomto malém čísle má bohužel podíl i nízká informovanost odborné veřejnosti a stále vžitá představa, že KME je relativně málo časté onemocnění. Česká republika se však svým počtem ročně hlášených případů řadí na první příčku mezi evropskými státy (v roce 2011 bylo dle informací Státního zdravotnického ústavu hlášeno přes 800 přípa-

dů). Rekonvalescence i po nekomplikovaném průběhu onemocnění trvá několik týdnů a často u pacienta přetrvává tzv. postencefalitický syndrom (poruchy spánku, únava, nevykonnost, poruchy paměti, nesoustředěnost, emoční labilita atd.). V případě paretického postižení jsou mnohdy následky i trvalé. Očkování proti KME je tak na místě u každé osoby se zvýšenou expozicí klíšťatům.

Literatura

1. Dumpis U, Crook D, Oksi J Tick-Borne Encephalitis – Review article. Clin Infect Dis 1999; 28: 882–890
2. Gritsun T S, Lashkevich V A, Gould E A Tick-borne encephalitis.
3. Dobler G, Gniel D, Peterman R, Pfeffer M Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. Wien Med Wochenschr. 2012; 162: 230–238.
4. Chmelík V Klíšťová meningoencefalitida. Pediatr. pro praxi. 2009; 10 (5): 306–310.
5. Mansfield K L, Johnson N, Phipps L P, Stephenson J R, Fox A R, Solomon T Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. J Gen Virol. 2009; 90: 1781–1794.
6. Kaiser R Tick-borne Encephalitis – still a serious disease? Wien Med Wochenschr. 2012; 162: 229.
7. Holzmah H Diagnosis of tick-borne encephalitis. Vaccine. 2003; 21: S1/36–S1/40.
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone. 2009; 2133–2156
9. Rostasy K Tick-borne encephalitis in children. Wien Med Wochenschr. 2012; 162: 244–247.
10. Zent O, Bröcker M Tick-borne encephalitis vaccines: past and present. Expert. Rev. Vaccines. 2005; 4 (5): 747–755.
11. Prymula R, Kosina P, Krausova J Porovnání dvou vakcín proti klíšťové meningoencefalitidě u dětí – imunogenita a bezpečnost. Vakcinologie 2012; 6: 6–9.
12. Petráš M Mimořádně vysoká protektivní účinnost očkování proti klíšťové meningoencefalitidě. Med.Pro Paxi 2008; 5 (11): 410–412

Článek přijat redakcí: 8. 2. 2013
Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2013

MUDr. Martina Pýchová

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
martina.pychova@fnbrno.cz