

Klíšťová encefalitida – choroba s variabilní závažností

MUDr. Martina Pýchová¹, prof. MUDr. Petr Husa, CSc.¹, MUDr. Lenka Fašaneková¹, MUDr. Radana Pařízková¹, MUDr. Michaela Freibergerová¹, MUDr. Martin Slezák²

¹Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno a LF MU Brno

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Brno a LF MU Brno

Mezi celosvětově významné přenašeče infekčních nemocí patří klíště. Jednou z chorob přenášených klíšťaty je klíšťová encefalitida. Z epidemiologického hlediska patří Česká republika mezi země s nejvyšší incidencí tohoto onemocnění. Klinický průběh a závažnost choroby je variabilní – od asymptomatických či abortivních forem, po klasické projevy postižení nervové soustavy (meningitida, encefalitida, memingoencefalomyelitida) až po úmrtí. Riziko vzniku komplikací narůstá s věkem a následky nemoci mohou být i trvalé (postencefalitický syndrom, paretické komplikace). Kauzální terapie této infekce není stálé dostupná, a tak jedinou možností je preexpoziční vakcinace.

Klíčová slova: klíšťová encefalitida, komplikace, následky, prevence.

Tick-borne encephalitis – a disease with variable outcome

A tick is one of the most important vectors of infectious diseases worldwide. Tick-borne encephalitis (TBE) is one of them. The Czech Republic belongs among countries with the highest occurrence of the disease. Clinical presentation and relevance are variable – from asymptomatic or abortive forms to classical neurological manifestation such as meningitis, encephalitis, meningoencephalomyelitis even death. Complications are more often seen in elderly people and consequences of the disease (post-encephalitic syndrome, palsies) can be permanent. Specific treatment still does not exist and vaccination is the only effective protection against TBE.

Key words: tick-borne encephalitis, complications, consequences, prevention.

Úvod

Klíšťová encefalitida (KE) je virové onemocnění postihující nervový systém a vyskytující se v endemických oblastech od Evropy až po Dálný východ (1). Původcem onemocnění je malý sférický obalený RNA virus patřící do čeledi flavivirů. Na základě genetických odlišností obalových glykoproteinů rozlišujeme tři subtypy viru – evropský, sibiřský a dálně-východní (1, 2). Na našem území se vyskytuje evropský subtyp. Jeho endemické rozšíření zahrnuje pásmo sahající od jižních částí Skandinávie po Slovensko a Chorvatsko a dále na východ. V poslední době byl zaznamenán i výskyt v západ-

ní části Evropy (v roce 2016 byl popsán první autochtonní případ KE v Nizozemí) (1, 3, 4). Pro KE je charakteristický nejen endemický výskyt, ale i ohnisková lokalizace. Na území České republiky se jedná zejména o oblasti jižních Čech a okolí velkých řek, jako Posázaví a Podyjí. V posledních letech se však setkáváme s trendem rozšíření onemocnění i do oblastí s vyšší nadmořskou výškou, severozápadních Čech, severní Moravy a Vysočiny. Děje se tak zřejmě v důsledku klimatických změn (5). Na našem území je virus přenášen prostřednictvím klíštěte *Ixodes ricinus*. Infikovanost klíšťat dosahuje v Evropě 0,5–5 % v závislosti na geografickém

výskytu a ročním období (2). Virus se nachází v slinných žlázách klíštěte a k přenosu dochází již v prvních okamžicích od začátku sání. Přirozeným rezervoárem viru jsou především drobní hlodavci. Člověk a větší savci jako krávy, kozy, ovce či lišky a divoká prasata jsou většinou náhodným hostitelem (5). Méně často možností nákazy je konzumace tepelně neupraveného mléka infikovaných zvířat, zejména kozího a ovčího, a produktů z něj vyráběných. Jedná se ale většinou o sporadické výskytu především v podobě rodinných nebo menších lokálních epidemí. Příkladem může být nákaza 660 lidí v okolí slovenské Rožňavy v roce 1951

» SDĚLENÍ Z PRAXE

KLÍŠŤOVÁ ENCEFALITIDA – CHORoba s variabilní závažností

nebo poslední menší epidemie v oblasti Košic v létě 2016 (3, 6).

U více než 70% infekcí probíhá onemocnění obdobně jako u ostatních arbovirových nákaz asymptomatically (3, 7). Pokud dojde ke klinickým projevům, pak má toto onemocnění u více než třetiny nemocných charakteristický dvoufázový průběh. Inkubační doba (ID) onemocnění je 2–28 dnů (nejčastěji 1–2 týdny) od přisátí klíště. Přisátí klíště však neznamená až 44% nemocných. V případě alimentární nákazy je ID cca 4–6 dnů. Po uplynutí ID dochází k rozvoji chřipkovitých příznaků (cefalea, subfebrilie, únava, atralgie atd.). Mluvíme o tzv. první fázi onemocnění, která odpovídá akutní virémii. Délka trvání této fáze je cca 2–7 dnů. Následuje období částečného nebo úplného odesznění potíží. U některých nemocných dochází k tvorbě specifických protilátek s úplným odeszněním potíží, tehdy se jedná o tzv. abortivní formu KE. U ostatních pacientů pak po přechodném zlepšení (trvajícím 2–10 dnů) nastává rozvoj druhé fáze onemocnění. Ta je již spojena s průnikem viru do nervové soustavy a jeho replikací v ní. Dochází k vzestupu tělesné teploty a rozvoji řady neurologických symptomů. Dle nich pak rozlišujeme tři základní formy onemocnění: meningita (febrilie, cefalea, nevolnost, zvracení, známky meningeálního dráždění), meningoencefalitida (kvalitativní či kvantitativní porucha vědomí, tremor, třes jazyka, ataxie, parézy hlavových nervů, nejčastěji okohybnných, lícního a vestibulo-kochleárního) a meningoencefalomyelitida (tato forma je spojena s rozvojem chábých končetinových paréz). V případě rozvoje končetinových paréz je nejčastěji postižen brachialníplexus a na rozdíl od poliomylitidy se mohou obrny rozvíjet i 5–10 dní po odesznění horečnatého stavu. V případě evropského suotypu viru dochází ke vzniku paréz u 2–10% případů (2, 8). Při postižení mozkového kmene má onemocnění mnohdy fatální průběh. Nemocní umírají nejčastěji v důsledku maligního mozkového edému, bulbárního postižení a rozvoje sekundárních bakteriálních superinfekcí (2, 3, 9, 10). Smrtnost je v případě evropského subtypu uváděna asi 1–2%, u subsibiřského 1–3% a dále východního až 20% (2, 8, 11). Významnou komplikací je i rozvoj postencefalitického syndromu. Jedná se rozsáhlou skupinu reverzibilních nespecifických neuropsychiatrických obtíží (cefalea, vertigo, emoční labilita, poruchy paměti, soustředění,

snížená schopnost koncentrace, nevýkonnost atd.), které mohou přetrvávat i léta po odesznění akutních obtíží a výrazně ovlivňují následnou kvalitu života. Jeho výskyt je pozorován u více než třetiny nemocných, což je mnohem častěji než u ostatních virových neuroinfekcí (10–12).

Diagnostika KE se opírá o charakteristický klinický průběh, přítomnost pleocytárního nálezu v likvoru a především sérologické vyšetření. V dnešní době se využívají kommerční diagnostické ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) testy. Přítomnost specifických imunglobulinů třídy IgM a IgG je v séru prokazatelná až právě při nástupu druhé fáze onemocnění. Přímé diagnostické metody se v praxi rutinně nevyužívají (10).

Stejně jako u mnoha jiných virových onemocnění je kauzální terapie zatím nemožná. Léčba je tedy pouze symptomatická. Využití kortikosteroidů při terapii KE není odbornou veřejností zcela jednoznačně přijímáno a vychází spíše z praktických zkušeností jednotlivých pracovišť. Významný je především antiedematózní efekt. V případě postižení mozkového kmene je nezbytný transport pacienta na monitorované lůžko a podpora vitálních funkcí umělou plnicí ventilací či dočasnou komorovou stimulací. Často je nutná terapie sekundárních bakteriálních komplikací. Při rozvoji paretických komplikací vyžaduje léčba mimo farmakoterapii i intenzivní a dlouhodobou rehabilitaci (2).

I přes absenci kauzální terapie je nutno zdůraznit, že KE patří mezi jedno z mála preventabilních infekčních onemocnění. Účinná a bezpečná vakcína proti tomuto onemocnění je dostupná již od konce sedmdesátých let minulého století a v současné době jsou na naše trhu dostupné dvě vakcíny využívající evropský subtyp viru (FSME-Immun, Encepur) (13).

Kazuistika 1

V červenci 2010 byl na Kliniku infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno (KICH FN Brno) přijat 29letý muž pro podezření na neuroinfekt. Pacient pozoroval horečnaté obtíže trvající tři dny, následně spontánně regredující. Přisátí klíště negoval. Po zhruba dvoudenním zlepšení však došlo k recidivě obtíží, rozvoji bolestí hlavy, světloplachosti, malátnosti. Pacient byl proto přijat na KICH FN Brno (přibližně deset dní od vzniku prvních příznaků). V objektivním nálezu vykazoval známky meningeální-

ho dráždění, zánětlivé markery (leukocytóza, C-reaktivní protein) byly bez významné elevace. Lumbální punkce u pacienta potvrdila serozní zánět (mononukleáry 55/μl, polynukleáry 42/μl, celková bílkovina 0,62 g/l). Sérologické vyšetření prokázalo pozitivní nález protilátek proti KE v třídě IgG a IgM. Při antiedematózní terapii došlo postupně k úpravě stavu a po 10 dnech hospitalizace byl pacient propuštěn v klinicky zlepšeném stavu do domácího léčení. Přibližně za měsíc od dimise se pacient dostavil k první plánované ambulantní kontrole. Při této kontrole byl subjektivně téměř bez potíží, jen lehké snížení kondice, a nevykazoval ani známky postencefalitického syndromu. K dalším kontrolám se již pacient nedostavil.

Kazuistika 2

V říjnu 2013 byl na KICH FN Brno přijat 28letý muž pro dvoudenní anamnézu febrilí, cefaley a zvracení. Asi měsíc před rozvojem potíží měl přisáté klíště. Zánětlivé markery byly nízké a lumbální punkce prokázala serozní zánět (mononukleáry 15/μl, polynukleáry 70/μl, celková bílkovina 0,50 g/l). Sérologicky byla potvrzena diagnóza KE. Po zavedení antiedematózní terapie došlo k ústupu teplot, pacient se cítil lépe. Čtvrtý den hospitalizace však dochází k výraznému zhoršení stavu. Rozvinula se fatická porucha, pravostranná hemiparéza a močová retence. Vyšetření mozku počítáčovou tomografií (CT, computed tomography) bylo bez významného nálezu. I přes navýšení antiedematózní medikace dochází k dalšímu zhoršování stavu, rozvoji epileptických paroxysmů a nutnosti intubace pacienta. Kontrolní cytologické vyšetření moku bylo již negativní, neurologický status pacienta byl ale nadále nepříznivý. Celkový stav se komplikoval rozvojem sepse (v hemokulturách záhyt *Enterococcus faecalis*) a i přes cílenou antibiotickou terapii došlo k rozvoji septického šoku s multiorgánovým selháváním. Patnáctý den hospitalizace byl pacient přeložen na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Zde byla následně diagnostikována rozvíjející se pravostranná abscedující bronchopneumonie (punkce abscesu neúspěšná). V následujících dnech došlo k dalšímu zhoršení vyžadujícímu i opakovou chirurgickou revizi hrudníku pro recidivující hemothorax a empyém. Po přechodném zlepšení stavu pacienta se objevila další komplikace v podobě krvavých průjmů

s kolonoskopickým nálezem těžkého postižení colon ascendens. Stav byl řešen pravostrannou hemikolektomií (závěr patologického vyšetření: multifokální ulcerace tlustého střeva s maximem v colon ascendens s cirkumskriptní peritonitidou ischemické etiologie při popisovaném septickém stavu). Přes intenzivní péči dochází k další septické komplikaci (recidiva septického ložiska na plicích) s postupnou progresí multiorgánové dysfunkce s infauští prognózou. Pacient umírá 49. den po přijetí na septický šok.

Diskuze

Přestože KE probíhá stejně jako ostatní arbovirové infekce převážně asymptomaticky, každoročně je hlášeno v České republice 400–700 případů onemocnění. Pro KE platí, že s věkem narůstá riziko těžkého průběhu, vzniku komplikací a trvalých následků. U dětské populace dochází mnohem častěji k asymptomatickému či abortivnímu průběhu onemocnění. Dlouhodobé neurologické následky se v dětském věku vyskytují přibližně u 2 % nemocných, u dospělých pak u asi u 40 % (12, 14). Toto onemocnění může mít bez ohledu na věk značně variabilní průběh (k porovnání proto uvádíme stručné kazuistické shrnutí dvou

případů se zcela odlišným průběhem u jedinců stejného věku, pohlaví a s nevýznamnou osobní anamnézou). Mezi další rizikové faktory patří diabetes mellitus. Jako signifikantně významný rizikový faktor byl uveden v publikaci německých autorů (Lenhard) či studii pražských kolegů z roku 2013 (Smíšková) (15, 16). Studie slovenských (Jereb) a litevský autorů (Mickiene) také poukazují na vyšší výskyt komplikovaného průběhu KE u pacientů s monofazickým průběhem onemocnění (11, 17). K obdobnému závěru jsme dospěli i na našem pracovišti při vyhodnocení souboru 125 pacientů s KE. V naší studii pacienti s monofazickým průběhem vykazovali statisticky významnou závislost mezi rozvojem poruchy vědomí a monofazickým průběhem onemocnění ($p = 0,005$) (18).

Jak už bylo zmíněno v úvodu, kauzální terapie tohoto onemocnění není zatím známá, a možnosti intervence v případě komplikovaných stavů jsou tak značně omezené. Využití specifického hyperimmunního globulinu se v minulosti neosvědčilo a jeho použití není u nás doporučováno (19). V souvislosti s možností jeho terapeutického využití byl *in vitro* popisován efekt protilátkami zesíleného množení viru, tento poznatek ale zatím nebyl prokázán také

in vivo. Obdobná otázka se naskytá při využití nespecifických intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v souvislosti s přítomností specifických protilaterk proti viru KE v daných preparátech. Jejich účinnost a bezpečnost při léčbě KE nebyla zatím dostačně ověřena (20). Další možností léčby by mohlo být využití imunomodulačních vlastností tetracyklinových antibiotik, jak ukázala studie ruských autorů Atrasheuskaya a kol. (21). Ale ani tato terapie není zatím standardně doporučována.

Závěr

Klíšťová encefalitida patří mezi významné serozní meningoencefalitidy na našem území. I nekomplikovaný průběh KE vyžaduje několikátýdenní rekovařescenci. Smrtnost tohoto onemocnění dosahuje na našem území maximálně 3 %, ale fatální průběh je možný i u mladých jedinců. Vzácné nejsou ani trvalé následky KE (paretické komplikace, postencefalitický syndrom), které významně ovlivňují následnou kvalitu života nemocných. Jediným možným kauzálním prostředkem v boji proti tomuto onemocnění je preexpoziční vakcinace. Přesto průměrná proočkovost v České republice dosahuje pouze 30 %.

LITERATURA

- Gritsun T, Lashkevich V, Gould E. Tick-borne encephalitis. *Viral Bioterrorism Biodefence*. 2003; 57(1–2): 129–146. doi:10.1016/S0166-3542(02)00206-1.
- Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(4): 882–890. doi:10.1086/515195.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010.
- de Graaf JA, Reimerink JHJ, Voorn GP, et al. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands, July 2016. *Eurosurveillance*. 2016; 21(33). doi:10.2807/1560-7917.EU.2016.21.33.30318.
- Kříž B, Gašparék M, Šebestová H. Situace ve výskytu klíšťové encefalitidy do roku 2014 v České republice. <http://www.szu.cz/tema/prevention/klistova-encefalitida>.
- Labuda M, Elecková E, Licková M, Sabó A. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2002; 291(Suppl 33): 43–47.
- Bogovic P, Lotric-Furlan S, Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms. *Travel Med Infect Dis*. 2010; 8(4): 246–250. doi:10.1016/j.tmaid.2010.05.011.
- Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection*. 2000; 28(2): 74–77.
- Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(11–12): 239–243. doi:10.1007/s10354-012-0105-0.
- Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *The Lancet*. 2008; 371(9627): 1861–1871. doi:10.1016/S0140-6736(08)60800-4.
- Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002; 35(6): 650–658. doi:10.1086/342059.
- Günther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Sköldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol*. 1997; 244(4): 230–238.
- Jelinek T. TBE—update on vaccination recommendations for children, adolescents, and adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012; 162(11–12): 248–251. doi:10.1007/s10354-012-0112-1.
- Süss J, Kahl O, Aspöck H, et al. Tick-borne encephalitis in the age of general mobility. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160(3–4): 94–100. doi:10.1007/s10354-010-0756-7.
- Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, et al. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe Eu-
- ropean Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016; 11(4). doi:10.1371/journal.pone.0154143.
- Smíšková D, Džupová O, Picha D. Těžký průběh klíšťové meningoencefalitidy – je věk jediným faktorem, který nepříznivě ovlivňuje prognózu pacientů? *Vakcinologie*. 2013; 7(3): 130–134.
- Jereb M, Karner P, Muzlovic I, Jurca T. Severe tick-borne encephalitis in Slovenia in the years 2001–2005: time for a mass vaccination campaign? *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(23–24): 765–768. doi:10.1007/s00508-006-0728-5.
- Pýchová M. Možné Rizikové Faktory Komplikovaného Průběhu Klíšťové Encefalitidy. Vol 2014. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Klinika infekčních chorob; 2014.
- Waldbogel K, Bossart W, Huisman T, Boltshauser E, Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(9): 775–779.
- Růžek D. Patogeneze klíšťové encefalitidy a možnosti antivirové terapie. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Spolecnosti Epidemiol Mikrobiol Ceske Lek Spolecnosti JE Purkyne*. 2015; 64(4): 204–209.
- Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignat'yev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol*. 2003; 131(1): 148–154.