

Klíšťová encefalitida – choroba s variabilní závažností

MUDr. Martina Pýchová¹, prof. MUDr. Petr Husa, CSc.¹, MUDr. Lenka Fašanecká¹, MUDr. Radana Pařízková¹, MUDr. Michaela Freibbergerová¹, 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, meningoencefalomyelitida) 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 stále dostupná, a tak jedinou možností je preexpoziciční 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 pás sahající od jižních částí Skandinávie po Slovinsko a Chorvatsko a dále na východ. V poslední době byl zaznamenán i výskyt v západní

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 v minulosti jednalo zejména o oblasti jižních Čech a okolí velkých řek jako Posázaví a Podyjí. V posledních letech se však setkáváme s trendem celoplošného rozšíření infikovaných klíšťat i do oblastí s vyšší nadmořskou výškou a ostatních regionů včetně rozšíření do městských center, parků a dětských hřišť (5). Děje se tak zřejmě v důsledku klimatických změn (6). 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 (6). Méně častou možností nákazy je konzumace tepelně neupraveného mléka infikovaných zvířat, zejména kozího a ovčího, a produktů z něj vyráběných. Jedná se ale většinou o sporadické výskyty především v podobě rodinných nebo menších lokálních epidemií. Příkladem může

být nákaza 660 lidí v okolí slovenské Rožňavy v roce 1951 nebo poslední menší epidemie v oblasti Košic v létě 2016 (3, 7).

U více než 70% infekcí probíhá onemocnění obdobně jako u ostatních arbovirových nálezů asymptomaticky (3, 8). 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 přísátí klíštěte. Přísátí klíštěte však nezaznamená až 44% nemocných. V případě alimentární nákazy je ID cca 4–6 dnů. Po uplynutí ID dochází k rozvoji chřipkovitých příznaků (cefalea, subfebrilie, únava, atalgie 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 odeznění potíží. U některých nemocných dochází k tvorbě specifických protilátek s úplným odezněním 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: meningitida (febrilie, cefalea, nevolnost, zvracení, známky meningeálního dráždění), meningoencefalitida (kvalitativní či kvantitativní porucha vědomí, tremor, třes jazyka, ataxie, parézy hlavových nervů, nejčastěji okohybných, lícního a vestibulokochleárního) a meningoencefalomyelitida (tato forma je spojena s rozvojem chabých končetinových paréz). V případě rozvoje končetinových paréz je nejčastěji postižen brachiální plexus a na rozdíl od poliomyelitidy se mohou obrny rozvíjet i 5–10 dní po odeznění horečnatého stavu. V případě evropského subtypu viru dochází ke vzniku paréz u 2–10% případů (2, 9). Při postižení mozku kmene má onemocnění mnohdy fatální průběh. Nemocní umírají nejčastěji v důsledku maligního mozku edému, bulbárního postižení a rozvoje sekundárních bakteriálních superinfekcí (2, 3, 10, 11). Smrtnost je v případě evropského subtypu uváděna asi 1–2%, u sibiřského 1–3% a dále východního až 20% (2, 9, 12). 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, nevykonnost atd.), které mohou přetrvávat i léta po odeznění 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 (11–13).

Diagnostika KE se opírá o charakteristický klinický průběh, přítomnost pleocytárního nálezu v likvoru a především sérologické vyšetření. V dnešní době se využívají komerční diagnostické ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) testy. Přítomnost specifických imunoglobulinů třídy IgM a IgG je v séru prokazatelná až právě při nástupu druhé fáze onemocnění. Přímé diagnostické metody se v praxi rutinně nevyužívají (11).

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 mozku kmene je nezbytný transport pacienta na monitorované lůžko a podpora vitálních funkcí umělou plicní 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) (14).

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. Přísátí klíštěte 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 objektiv-

ním nálezu vykazoval známky meningeálního dráždění, zánětlivé markery (leukocytóza, C-reaktivní protein) byly bez významné elevace. Lumbální punkce u pacienta potvrdila serózní 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 febrilií, cefaley a zvracení. Asi měsíc před rozvojem potíží měl přísáté klíště. Zánětlivé markery byly nízké a lumbální punkce prokázala serózní 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 výraznějšímu zhoršení stavu. Rozvinula se fatická porucha, pravostranná hemiparéza a močová retence. Vyšetření mozku počítačovou 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 záchyt *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 opakovanou chirurgickou revizi hrudníku pro recidivující hemothorax a empyém. Po přechodném zlepšení stavu pacienta se objevi-

la další komplikace v podobě krvavých průjmů s kolonoskopickým nálezem těžkého poškození 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 infaustní 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 % (13, 15). 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 významně rizikový faktor byl uveden v publikaci německých autorů (Lenhard) či studii pražských kolegů z roku 2013 (Smišková) (16, 17). Studie slovinských (Jereb) a litevských autorů (Mickiene) také poukazují na vyšší výskyt komplikovaného průběhu KE u pacientů s monofazickým průběhem onemocnění (12, 18). 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 ($p = 0,005$) (19).

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 hyperimunního globulinu se v minulosti neosvědčilo a jeho použití není u nás doporučováno (20). 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 protilátek proti viru KE v daných preparátech. Jejich účinnost a bezpečnost při léčbě KE nebyla zatím dostatečně ověřena (21). Další možností léčby by mohlo být využití imunomodulačních vlastností tetracyklinových antibiotik, jak ukázala studie ruských autorů Atrasheuskaya a kol. (22). Ale ani tato terapie není zatím standardně doporučována.

Závěr

Klíštová encefalitida patří mezi významné serózní meningoencefalitidy na našem území. I nekomplikovaný průběh KE vyžaduje několika-týdenní rekonvalescenci. 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 preexpoziciční vakcinace. Přesto průměrná proočkovanosť v České republice dosahuje pouze do 25 %.

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.ES.2016.21.33.30318.
- Česká vakcinologická společnost: Doporučený postup České vakcinologické společnosti pro prevenci a očkování proti klíštové encefalitidě. 2016
- Kříž B, Gašpárek M, Šebestová H. Situace ve výskytu klíštové encefalitidy do roku 2014 v České republice. <http://www.szu.cz/tema/prevence/klisťova-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*. 1946. 2010; 160(3–4): 94–100. doi:10.1007/s10354-010-0756-7.
- Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, et al. Predictors, Neuroima-
- ging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016; 11(4). doi:10.1371/journal.pone.0154143.
- Smišková D, Džupová O, Pícha D. Těžký průběh klíštové 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.
- Pýřchová M. Možné Rizikové Faktory Komplikovaného Průběhu Klíštové Encefalitidy. Vol 2014. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Klinika infekčních chorob; 2014.
- Waldvogel 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 klíštové encefalitidy a možnosti antivirové terapie. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Společnosti Epidemiol Mikrobiol Ceske Lek Společnosti JE Purkyne*. 2015; 64(4): 204–209.
- Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol*. 2003; 131(1): 148–154.