

Klíšťová encefalitída (Tick-Borne Encephalitis)

Dumpis U. , Corrk D. , Oksi J. : (Universita v Oxfordu a v Turku)
Clin. Infect. Dis. , Vol. 28, 1999, č. 4. , s. 882-890
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

S o u h r n

Klíšťová encefalitis (KE) je arbovirová zoonóza vyskytující se endemicky v Rusku, ve střední a východní Evropě. Ač jde o časté a závažné onemocnění, proti němuž se v Rakousku široce očkuje, je o něm v anglickém písemnictví jen málo zpráv. KE se lidé obvykle infikují po přisátí klíštěte (*Ixodes persulcatus* neb *Ixodes ricinus*). Zřídka vzniká nákaza i po požití nepasterizovaného mléka. K přenosu infekce dochází na jaře a v létě, zvláště v lesnatých oblastech osídlených klíšťaty. KE je vážným akutním onemocněním CNS, které může vést ke smrti nebo k trvalým následkům. V několika zemích se vyrábí účinné vakcíny proti KE. Riziko nákazy KE pro turisty stoupá se současným růstem návštěv endemických oblastí na jaře a v létě.

Klíšťová meningoencefalitída (KE) je u lidí generalizovanou infekcí s nejvýraznějším postižením CNS. Přibývající počty návštěvníků v oblastech endemického výskytu KE zvyšují možnost akvirace této nemoci.

Virus KE patří mezi flaviviry a jeho přenašečem je obvykle klíště. Virus má dva subtypy: východní a západní. Prvý je původcem ruské jaro-letní encefalitídy, druhý středoevropské encefalitídy. Strukturou proteinů se subtypy od sebe poněkud liší. Východní subtyp přenáší *Ixodes persulcatus*, západní *Ixodes ricinus*. Průběh jimi vyvolané nemoci se však příliš neliší, i když onemocnění při infekci východním subtypem je považováno za těžší a déle trvající. KE se vyskytuje v řadě evropských a asijských zemí.

Historie

KE prvně popsal roku 1931 rakouský lékař Schneider. Poukázal na sezónní výskyt podobných případů meningoencefalitíd. Roku 1937 ruský vědec Zilber prokázal, že KE vyvolává virus přenášený na lidi klíštětem *I. persulcatus*. Další sovětský vědec Pavlovskij odhalil r. 1939 zoonotický přenos viru mezi klíšťaty a savci.

Virus

Virus KE patří do rodu *Flaviviridae* a do druhu *Flavivirus*. Rod *Flaviviridae* zahrnuje flaviviry, pestiviry a virus hepatitidy typu C. V rodu *Flavivirus* jsou původci závažných infekcí lidí: viry horečky Dengue, v. žluté zimnice, v. Japonské encefalitídy a viry KE (viz Tab. 1). Sekvencováním virového proteinu E různých flavivirů byl rekonstruován jejich vývoj.

Virus KE je RNK virus o průměru 20-80 nm, skládající se z jádra a obalu. V jádře je virová RNK a protein C. Obal sestává z lipidů a dvou glykoproteinů: membránového M a

obalového E (envelope). V obou subtypech viru lze najít kmeny s poněkud odlišnými proteiny, které se pak liší i svou virulencí.

- 2 -

Asi nejimunogenějším antigenem je protein E, navozující neutralizační ochranné protilátky. Protein E má významnou úlohu ve virulenci viru, nejpíše v časném stádiu jeho replikace. Virus je termolabilní a může být inaktivován pasterizací. V mléku přežívá delší dobu, není inaktivován ani kyselým prostředím žaludku.

Epidemiologie

KE je endemickou infekcí ve Střední a Východní Evropě, Rusku a na Dálném Východě. Onemocnění hlásí Bělorusko, Čína, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Itálie, Japonsko, Kazašsko, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Německo, Norsko, Polsko, Rakousko, Rumunsko, Rusko, Řecko, Slovensko, Švédsko a Švýcarsko.

Tab. 1 Nejvýznamnější flavivirové infekce lidí

Infekce	Virus	Vektor	Výskyt
Horeč. Dengue	Dengue 1 Dengue 2 Dengue 3 Dengue 4	M	Tropické oblasti Asie, Austrálie, Oceánie, Afriky a Ameriky
Japonská encefalitída	St. Louis encef. Japon. encefal. Murray Valley enc Kunjin West Nile	M, K	Amerika Dálný Východ, JV Asie, Japonsko, Korea, Čína, Indie Austrálie, Nová Guinea Austrálie Afrika, Evropa, Asie
Klíšťové encefalitídy	KE západ. typu KE východ. typu Louping ill Langat Powassan Omská HH	K	Střední a Východní Evropa Východní Evropa, Asie Británie, Irsko Asie Sev. Amerika, Rusko Asie
Žlutá zimnice	V. žluté zimnice	M, K	Afrika, Jižní Amerika

Vyvětlivky: M = moskyti, K= klíšťata. Z vektorů uvedených na druhém místě byl jen virus izolován, podíl na přenosu však nebyl prokázán. HH = hemoragická horečka

Hlavními hostiteli a rezervoáry viru KE jsou malí hlodavci. Jako přenašeči se uplatňují klíšťata, lidé jsou jen náhodnými hostiteli viru. Virus byl prokázán ve 14 druzích klíšťat, ale pro přenos na lidi jsou nejvýznamnější *I. persulcatus* a *I. ricinus*. Velká zvířata jako kozy, krávy, ovce, prasata a vysoká zvěř mohou být infikována náhodně a mají pro přenos viru v přírodě asi menší význam. Seroprevalence anti-KE protilátek je u těchto velkých zvířat

spolehlivým, i když nepřímým ukazatelem intenzity přenosu viru KE v dané oblasti.

Virus může infikovat klíšťata na celý jejich život a může být přenášen transovariálně, nebo při páření. Klíště se může infikovat v kterémkoli stádiu vývoje (larva, nymfa, imago) sáním krve infikovaného zvířete, nebo transstadiálním přenosem. Nové

- 3 -

poznatky prokázaly, že k přenosu viru KE může dojít při společném sání klíšťat i když hostitel, na němž sají, nemá prokazatelnou virémii. Hostitel může být jak vnímavý, tak imunní vůči infekci virem KE. Není jasné jak k tomuto mimořádnému jevu dochází. Soudí se, že je umožněn faktory aktivovanými slinami a lokální infekcí kůže. Relativní podíl přenosu při páření, transovariální infekci, transstadiální infekci, při sání na viremickém hostiteli a při společném sání klíšťat nebyl dosud spolehlivě stanoven. Prevalence klíšťat infikovaných virem KE se v endemických oblastech Evropy pohybuje obvykle od 0, 5% do 5%. V některých lokalitách v Rusku však byla zjištěna až 40% prevalence.

Nejvyšší incidence byla zjištěna v Litvě, na Uralu v západní Sibiři, kde může dosahovat ročně 115 až 199 hlášených případů na 100. 000 obyvatel. Podíl vektorů mezi klíšťaty je mnohem vyšší než by to odpovídalo incidenci KE u lidí. Vysvětlení této diskrepance zatím chybí. Zdá se však, že KE se vyskytuje jen v oblastech, v nichž společně žijí velké a stabilní populace klíšťat a drobní savci (asi i ptáci).

K onemocnění KE zpravidla dochází v období od dubna do listopadu, což souvisí s aktivitou klíšťat. Infekce východním subtypem viru vznikají obvykle na jaře, kdežto infekce západním subtypem viru většinou na počátku podzimu. Zvýšení počet případů KE, pozorovaný v tomto století, může souviset s celkovým oteplováním klimatu. Říká se, že teplejší podnebí má za následek početnější populaci hlodavců a vyšší aktivitu klíšťat. K nákaze KE dochází především ve venkovských oblastech. Výskyt nemocných ve městech bývá spojen se sbíráním lesních plodů, hub a s prací na farmách. V posledních letech bývá tento dočasný pobyt lidí z města na venkově spojen s řadou nových onemocnění. Společnou cestou přenosu viru může být konzumace nepasterizovaného mléka. Nejčastěji to bývá kozí mléko, ale jsou známy případy infekce po konzumaci kravského a ovčího mléka, nebo sýrů vyrobených z nepasterizovaného mléka.

Podíl subklinických infekcí je obtížné zjistit, protože tyto lehké, chřipce podobné potíže nejsou diagnostikovány. Podle některých prací může však být podíl subklinických nákaz mezi 70 % a 98 %. K manifestním nákazům dochází v každém věku. Onemocnění vyvolané západním subtypem viru KE bývá u dětí mírnější než u dospělých, zvláště těžce probíhá u osob starších 60-ti let. Onemocnění dětí východním subtypem viru je považováno za těžší než onemocnění působené západním subtypem. Obrny vznikají u 10-40% nemocných. Bývají častější po infekci východním subtypem viru. Také přísátí většího počtu klíšťat signalizuje možný těžší průběh nemoci. Hlášená letalita KE je po západním subtypu 0, 5-2%, po východním subtypu 3-20%. Soudí se, že po prožití infekce je doživotní imunita. Prevalence protilátek vůči viru KE může být u lidí žijících v endemické oblasti KE vysoká. Obvykle kolísá od 1-20%, ale v některých ohniscích může být

seroprevalence mnohem vyšší a může být až 100%.

Patogeneze a patologie.

Jsou dva způsoby proniknutí viru KE do těla: při sání klíštěte, nebo požitím nepasterizovaného mléka infikovaných dojnic. Virus se nejprve v bráně vstupu množí. Pak proniká lymfatickými cestami do mízních uzlin a odtud cévami a mizovodem do krevního - 4 - oběhu za vzniku virémie.

Horečnaté období v 1. stádiu nemoci odpovídá době virémie. Druhé stádium se vyznačuje proniknutím viru do CNS, provázeném zánětem, rozpadem a poruchou funkcí nervových buněk.

Patogeneze chronické KE, vyvolané východním subtypem viru, není jasná. Bylo však prokázáno, že virus může v mozku uměle infikovaných laboratorních zvířat persistovat ještě řadu měsíců po inokulaci. Dlouhé přetrvávání protilátek typu IgM a IgG v séru a likvoru některých pacientů naznačuje možnost dlouhodobé replikace viru a jeho působení. Při myeloencefalitidě bývají nejčastěji postiženy hlavové nervy a neurony v předních rozích míšních, u těžší případů však jsou postiženy i další motorické neurony.

Klinika (silně zkráceno)

Obvyklá inkubace činí 7-14 dnů, může však být mezi 2-28 dny. Při alimentárním přenosu mlékem je inkubace krátká, jen 3-4 dny.

Asi 10-44% pacientů nepostřehne přisátí klíštěte. Po infekci západním subtypem viru KE vznikne obvykle dvoufázové horečnaté onemocnění, kdežto infekce východním subtypem se vyznačuje monofázickým průběhem. Dvoufázový průběh sestává často ze 2-7 denní horečky s maximy do 39°C, při níž nejsou žádné známky meningoencefalitidy.

Následuje 2-10 denní období bez horečky a jiných potíží. Asi u třetiny infikovaných se rozvine druhá fáze infekce. Je charakterizována horečkou o 1-2°C vyšší než v první fázi. Objevují se příznaky meningitidy (M), nebo meningoencefalitidy (ME). Infekce východním subtypem nemívá asymptomatickou pauzu. Objeví se zarudnutí tváří a krku, nastříknutí spojivek, bolesti hlavy, spavost, nevolnost, zvracení, závratě a svalové bolesti. Může vzniknout přecitlivělost, nesnášenlivost hluku a vůní.

K hlavním neurologickým syndromům KE patří: horečky s bolestí hlavy, aseptická meningitída, ME, meningomyeloencefalitis a postencefalitický syndrom (viz Tab. 2)

Z Ruska jsou hlášeny těžké, chronické infekce po akutní KE, vyvolávané východním subtypem viru. Zprávy hovoří o pacientech s progresivními, nebo intermitentními neurologickými potížemi. Z části souvisí nejistota, zda skutečně jde o následky po infekci virem KE, s chyběním průkazu trvající replikace viru. Nelze vyloučit jiná klíštěta přenášená onemocnění, např. Lymeskou boreliózu. Navíc je obtížné rozeznat chronickou infekci od poškození mozku následkem imunitních pochodů.

Diagnostika (zkráceno)

Při meningoencefalitidě lze lumbární punkcí obvykle prokázat zvýšený nitrolební tlak. V likvoru je normální hladina cukrů, lehce vyšší bílkoviny a pleocytóza. Ta trvá 3-6 týdnů, ale i 3-4 měsíce.

Biochemický nálezn v krvi bývá normální, počet leukocytů na počátku potíží je zvýšený.

Specifická dg je založena na průkazu IgM protilátek. Pacienti s jinou flavivirovou infekcí mohou mít protilátky zkříženě reagující s IgG proti viru KE. Nejspolehlivější výsledky poskytuje průkaz IgM protilátek pomocí ELISA v séru a/nebo likvoru.

- 5 -

Důležitý je termín odběru, na počátku nemoci může být nálezn negativní. Doporučuje se pak vyšetření opakovat týden po začátku horeček. Protilátky typu IgM lze v séru najít po 10 měsících i déle.

V epidemiologických studiích promořenosti virem KE a při průkazu virémie u zvířat se ověřil nálezn RNA viru pomocí PCR.

Diferenciální diagnostika (zkráceno)

Vzhledem ke geograficky velmi široké disperzi viru KE a ke shodným projevům postižení CNS, je třeba při diagnostice pomýšlet na řadu možných jiných infekcí a etiologických agens:

- virová agens: EBV, chřipka, parachřipka, ECHO, Cocksackie, parotitis, v. LCM, adenoviry, HSV, Polio, West Nile v. , Japon. encefalitis, Powasan, Louping ill, HIV, Dengue, CMV,
- bakteriální: Salmonella typhi, shigely, legionely, Neisseria meningitidis, pneumokok, hemofilus
- spirochety: typhus recurens, syfilis, leptospiry, borelióza
- ricketsie a erlichie: lidská granulomatózní erlichioza, Q horečka, skvrnitý tyf, lidská monocytární erlichioza
- houby: histoplasmóza, kryptokokóza
- parazité: babesioza, toxoplasmóza, cysticerkóza
- jiné: tularemie, brucelóza, tuberkulóza, Mycopl. pneumoniae

Tab. 2 Klinické projevy infekce virem KE a jeho subtypy

Syndrom	Příznaky	Subtyp viru	
		západní	východní
Febrilní cefalgie	Horečka, cefalgie, fotofobie, zvracení, závratě, meningeální iritace	Obvykle nehlášený	Hlášeny u 5-50% případů
Aseptická meningitis	" " " " + vyšší horečky		
Meningoencefalitis	Mening. dráždění, stagmus, somnolence, záškuby jazyka a končetin, hyperakusie, hyperesthesie	U 70% případů průběh, u dětí lehčí. Po infekci ze Si- roce má 40% biře a	U 85% příp. je jen 1 fáze. Těžší průběh u Asie.

řeč, asymetr. obrny pac. postenc. Trvalé obrny u
hlavových nn. , bolest syndrom a 2 5-30%, letali-
paží, zad, nohou, silné až 10% tr- ta je 5-20%. Je
pocení, retence moče valé obrny. hlášeno chron.
bezvědomí, halucinace Letalita je progresivní
delirium, psychóza 2-5 % onemocnění.

Meningoen- Mening. dráždění, dys-
cefalomye- funkce kmene mozku,
litis míchy a n. frenikus,
postižení bulbů, ple-
tence pažního, obrny
končetin.

- 6 -

Terapie:

Chybí specifický lék, existuje pouze podpůrná terapie. Jen útržkovité zprávy z Ruska naznačují, že podání specifického imunoglobulinu na začátku nemoci může zmírnit následky infekce východním subtypem viru KE. Zkušenost říká, že klid na lůžku po dobu dvou týdnů přispívá k uzdravě bez následků.

U lehce probíhajících onemocnění stačí paracetamol, aspirin nebo jiný nesteroidní protizánětlivý lék. U těžších případů se někdy dávají kortikosteroidy, které mají urychlit ústup potíží, ale jejich podávání nebylo ještě ověřeno klinickými studiemi.

Při meningoencefalitídě je třeba pacienta stále sledovat, neboť se u něj může rychle (do hodiny) vyvinout koma (následkem otoku mozku), nebo nervosvalové obrny vedoucí k selhání dýchání. Pak je nutná intubace a řízené dýchání.

Prevence (zkráceno):

Nejúčinější ochranou před KE je aktivní imunizace. Dnes se užívá řada vakcín, které však dosud nebyly řádně ověřeny v kontrolovaných studiích a ve studiích porovnávacích jejich protektivní účinek. V Evropě je nejčastější vakcína FSME-Immun Inject, vyráběná firmou Immuno AG z Vídně. Obsahuje celé, purifikované viriony, inaktivované formaldehydem. Podává se ve 3 dávkách, které jsou dobře snášeny. Účinek hromadné vakcinace v Rakousku byl odhadnut na 95 a více procent.

Další vakcínou v prodeji je Encepur německé firmy Behringwerke AG z Marburgu. Je široce užívána k očkování kojenců a dětí v endemických oblastech KE v Německu. Dětem se aplikují menší dávky vakcíny. O údajně vysoce účinné ruské vakcíně nebyly publikovány potřebné informace.

Základní očkování všemi výše uvedenými vakcínami trvá rok. Kontrolovaná studie s Encepurem však prokázala stejnou imunogenitu po expresním očkování v 0. , 7. a 21. dnu, při o něco větším počtu nežádoucích reakcí. Také pokusy na myškách prokázaly dobrou imunogenitu expresního očkování.

Přeočkování se doporučuje každé 3 roky. Zdá se, že vakcíny jsou stejně účinné jak proti západnímu, tak východnímu subtypu viru KE.

Postexpoziční aplikace specifického imunoglobulinu během 96 hodin po expozici pravděpodobně zabráni onemocnění u 60 % chráněných. Tento údaj je však založen jen na telefonických dotazech. Několik zpráv o možném zhoršení nemoci po postexpoziční pasivní imunizaci vyvolává úvahy o protilátkami enhacovaném onemocnění. Než bude tato možnost vyloučena, je třeba podrobných klinických sledování.

Z dalších preventivních opatření je významná pasterizace mléka a ochrana před napadením klíšťaty. Spočívá v užívání repelentů, vyhýbání se ohniskům KE, zejména zarostlým vysokou trávou a křovinami, nošení speciálního, těsně přiléhajícího oděvu a okamžité odstranění přichycených klíšťat. Tato opatření také snižují riziko nákazy boreliemi a erlichiami, přenášenými stejnými klíšťaty jako virus KE.

97 citací, kopie u překladatele