

Aseptické neuroinfekce

MUDr. Michal Skurák^{1,2}, MUDr. Aleš Chrdle^{1,2,3}

¹Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice

²Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích

³Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

Aseptické neuroinfekce jsou v České republice poměrně častým onemocněním, jelikož dvě nejčastější, klíšťaty přenášené klíšťová meningoencefalitida a lymeská borrelióza, jsou zde endemické. Vyznačují se nehnisavým zánětlivým nálezem v mozkomíšním moku a většinou souborem encefalitických či meningeálních příznaků. Způsobují je především viry, u kterých až na výjimky je k dispozici jenom symptomatická léčba, a bakterie, které lze léčit kauzálně. Recentně se objevují nové příčiny, například západonilská horečka (WNF), dosud pouze importovaná nákaza, která již pronikla i na území České republiky. V dlouhodobém horizontu mohou aseptické neuroinfekce způsobovat různorodé neurologické následky. Před některými z nich je možné se chránit očkováním nebo preexpozici profylaxí.

Klíčová slova: aseptická neuroinfekce, meningitida, encefalitida, endemický výskyt, arboviry, prevence.

Aseptic infections of central nervous system

Aseptic infections of the central nervous system are common in Czechia, as the two of them, tick-borne encephalitis and Lyme disease, both transmitted by infected ticks, are endemic there. They are characterized by a non-purulent inflammation in the cerebrospinal fluid and by presence of so-called encephalitic or meningeal symptoms. They are caused mainly by viruses for which causal treatment is available only for few, and by bacteria for which antimicrobial treatment is available. In recent years, West Nile Fever (WNF), which used to be an imported disease, is becoming endemic in the Czech Republic. Aseptic neuroinfections may cause various long-term disability. Vaccination or pre-exposure prophylaxis is available for some of them.

Key words: aseptic neuroinfection, meningitis, encephalitis, endemic, arbovirology, prevention.

Úvod

Aseptické neuroinfekce jsou ročně příčinou několika set hospitalizací v České republice. Mají většinou difúzní charakter, kdy je postižený mozkový parenchym, mozkové pleny a dále mícha a míšní obaly. Tyto infekce většinou způsobují viry, ale i některé bakterie (Tab. 1). Aseptické neuroinfekce jsou významným zdravotním problémem, jelikož pacienti mohou být dlouhodobě vyřazeni z běžného života a pracovního procesu a následky ve spektru od ochrnutí a kognitivního deficitu po mírnější, ale přesto omezující únavnost

a bolesti hlavy mohou přetrvávat dlouhodobě. Obraz aseptického zánětu CNS, klinicky neodlišitelný od neuroinfekce, mohou způsobovat i neinfekční příčiny jako například nádorová infiltrace, autoimunitní onemocnění a reakce na cizorodé látky, a proto musí být i tyto příčiny součástí diferenciální diagnostiky, přestože jejich detailní popis přesahuje formát tohoto článku.

Definice

Aseptické neuroinfekce byly pojmenovány podle zánětlivého nálezu v mozko-

míšním moku, který je makroskopicky čirý, nehnisavý, na rozdíl od purulentních neuroinfekcí, u kterých je mok zakalený až hnisavý (Tab. 2). Dalším rozdílem je spíše postupný rozvoj potíží (dny), zatímco u hnisavých meningitid nastupuje zhoršení klinického stavu většinou rychle (hodiny). Pro bakteriální hnisavé meningitidy platí, že musí být co nejrychleji léčeny antibiotiky, aseptické infekce v závislosti na etiologii mohou mít široké spektrum průběhu, od samoúzdavných až po těžké průběhy končící smrtí.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Skurák, michal.skurak@gmail.com
Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.
Boženy Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 267–273
Článek přijat redakcí: 9. 12. 2020
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2021

Tab. 1. Etiologická agens aseptických neuroinfekcí

Agens	Způsob přenosu	Diagnostika	Léčba
Viroví původci			
Virus středoevropské meningoencefalitidy přenášené klíšťaty (KME)	klíště, nepasterizované mléko	sérologie	symptomatická
Herpetické viry (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6)	endogenní	PCR (likvor)	kauzální – aciklovir u HSV1, HSV2 a VZV
Enteroviry	přenos kapénkami a kontaktem, fekálně-orální přenos u poliomyelitidy	PCR	symptomatická
Adenoviry	přenos kapénkami a kontaktem	PCR	symptomatická
Virus chřipky	přenos kapénkami a kontaktem	PCR	kauzální – tamiflu
Virus parainfluenzy	přenos kapénkami a kontaktem	PCR	symptomatická
Lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV)	pohlavní styk, parenterální	sérologie	kauzální – antiretrovirové látky
Virus spalniček	přenos vzduchem, kapénkami a kontaktem	klinický obraz, sérologie, PCR	symptomatická
Virus zarděnek	přenos kapénkami a kontaktem	klinický obraz, sérologie, PCR	symptomatická
SARS-CoV-2	přenos kapénkami a kontaktem	PCR, sérologie	symptomatická
Importy: Virus japonské encefalitidy Virus západonilské horečky (WNF) Virus horečky dengue	komáři	sérologie, antigenní test u dengue	symptomatická
Bakteriální původci			
Borrelie	klíště	PCR, intratekální syntéza protilátek	kauzální – cefalosporiny III. generace, peniciliny, doxycyklin
Leptospira	alimentární, porušená kožní bariéra	serologie, PCR	kauzální – cefalosporiny III. generace, peniciliny
Listerie*	alimentární	kultivace, PCR	kauzální – ampicilin
Mykoplazmata	přenos kapénkami a kontaktem	serologie, PCR	kauzální – makrolidy, doxycyklin
<i>Treponema pallidum</i>	sexuální styk	serologie	kauzální – penicilin
Ehrlichie	klíště	serologie	kauzální – doxycyklin
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	kapénkový přenos nebo endogenní reaktivace	kultivace, PCR, Quantiferon	kauzální – antituberkulotika
Mykotický původce			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	vzdušná cesta, alimentárně	antigen v moku/séru, PCR	amfotericin B/flucytosin/flukonazol

* 2/3 případů mají charakter hnisavého zánětu

Tab. 2. Nález v mozkomíšním moku (upraveno podle Beneš a kol., 2009)

	Norma	Hnisavý zánět	Aseptický zánět	Tuberkulózní zánět	Subarachnoideální krvácení (SAK)
Vzhled moku	čirý	zkalený	čirý	čirý	růžový až červený
Elementy (počet/mm ³)	do 10	1 000–100 000 (převaha polymorfonukleárů)	10–1 000 (převaha mononukleárů)	10–1 000 (převaha mononukleárů)	převažují erytrocyty elementy 10–1 000 z příměsí z periferní krve
Bílkovina (g/l) ^a	0,2–0,4	zvýšené	mírně zvýšené	zvýšené	zvýšené
Glukóza (mmol/l)	2,2–4,4	výrazně snížena	norma	snížená nebo norma	norma
Laktát (mmol/l)	0,9–3,0	výrazně zvýšen	norma až lehce zvýšen nad normu	zvýšen nebo norma	norma
Chloridy (mmol/l)	116–130	norma	norma	snížen nebo norma	norma
Kvociet energetické bilance (KEB)	18–38	pod 10	od 10 až norma	od 10 až norma	norma

^a ve vyšších věkových skupinách jsou referenční meze vyšší – do 0,55 g/l

Rozdělení aseptických neuroinfekcí

Dle postižení cílové tkáně rozdělujeme neuroinfekce:

- meningitida – zánět mozkových blan,
- encefalitida – zánět mozku,
- kmenová encefalitida – postižený je mozkový kmen,
 - bulbární syndrom – postižení kaudálních jader nervů IX–XII,

- myelitida – zánět míchy,
- radikulitida – postižení míšních kořenů.

Samostatnou skupinu tvoří hluboké ložiskové hnisavé procesy v mozku (abscesy, granulomy), které také mohou vyvolávat podobný klinický obraz s nehnisavým nálezem v mozkomíšním moku.

Všechny výše popsané formy se mohou kombinovat (Studahl et al., 2013).

Klinický obraz a obecné zásady léčby

Aseptické neuroinfekce mají většinou pomalu progredující průběh v řádu dnů až týdnů. Na začátku se mohou projevit nespecifickými příznaky, jako horečka, malátnost, bolesti hlavy. Později se rozvíjí neurologické projevy, kdy infekční agens napadne centrální nervovou soustavu. Zhoršují se bolesti hlavy, slabost, závratě, fotofobie. Často se připo-

jí nauzea a zvracení. V této fázi začínají být přítomny známky meningeálního dráždění.

Meningeální příznaky můžeme rozdělit na horní, střední a dolní. Pro praxi si uvedeme několik nejužívanějších příkladů.

Opozice šíje – pacient, který leží na podložce, není schopen dotknout se bradou hrudníku.

Spine sign – pacient na podložce nedá hlavu na kolena – prknoité držení páteře.

Budzinski sign – vleže při pasivní ante-flexi hlavy pacient flektuje dolní končetiny v kolenou.

Amoss sign – pacient není schopen samostatně sedět s nohama na podložce, musí se ze zadu podpírat rukou – tzv. „příznak trojnožky“.

Lassegue sign – pacient leží vodorovně na podložce, lékař mu zdvihá nohy – flexe v kyčelním kloubu, bolest do 30 stupňů nad podložku znamená pozitivitu.

Léčba neuroinfekcí je z velké části symptomatická a tam, kde to je možné, i kauzální. Důležitá je rehydratace, neboť pacienti ztrácejí tekutiny při horečkách, v důsledku zvracení, poruchy polykání nebo sníženým příjmem tekutin při zmatenosti nebo jiné poruše vědomí. Významnou součástí symptomatické léčby je antipyretická a analgetická terapie. Základem jsou analgetika ze skupiny nesteroidních antirevmatik, u rizikových pacientů s podáním inhibitorů protonové pumpy. Při nitrolební hypertenzi a při poruše vědomí je indikována antiedematózní léčba dexamethazonem, případně krátce manitolem, při hluboké poruše vědomí nebo poruše polykání je indikována intubace a umělá plicní ventilace. Při nevolnosti a zvracení je vhodné podat antagonisty 5-HT₃ receptoru (ondansetron). Důležitou součástí léčby je fyzický a psychický klid, a to i po propuštění z nemocnice. Proto je třeba pacienty edukovat a zdůraznit, že návrat k životu, jaký byl před onemocněním, bude postupný (Růžek et al., 2013). Kauzální léčba u virových infekcí je k dispozici pouze pro herpetické viry, chřipku, HIV, u bakterií je k dispozici u všech.

Diagnostika

Pro diagnostiku je důležitá anamnéza. Důležité jsou informace o:

- přísátí klíšťat (KME, borreliie),

- pobytu v přírodě (KME, borreliie, leptospi-ry),
- exantému na těle (herpesviry, zarděnky, spalničky, HIV, syfilis),
- recentních chřipkových příznacích (enteroviry, adenoviry, EBV, CMV),
- sexuální anamnéze (neurosyfilis, HIV),
- cestovatelské anamnéze (západonilská horečka, japonská encefalitida, horečka dengue).

Při klinickém podezření na neuroinfekci je důležité od začátku diferenciatně diagnosticky zvažovat subarachnoidální krvácení (SAK). Základní metodou k potvrzení diagnózy neuroinfekce je lumbální punkce (LP). LP je kontraindikována, když je v místě vpichu zánět nebo počet trombocytů pod 50×10^9 , protrombinový čas je významně prodloužen (INR více než 1,2) a nebo když je pacient antikoagulován (Solomon et al., 2012). LP se nemůže provádět u pacientů s intrakraniální hypertenzí a expanzivním procesem v CNS. Indikace k urgentnímu vyšetření CT mozku před provedením LP jsou shrnuty v tabulce 3. V minulosti se před LP provádělo vyšetření očního pozadí, v současné době při dostupnosti urgentního CT vyšetření se již vyšetření očního pozadí při absenci ložiskové symptomatologie až na výjimky nepožaduje.

Lumbální punkce se provádí vsedě nebo vleže na boku. Po přípravě pole dezinfekcí odebíráme u dospělého asi 8 ml mozkomíšního moku vpichem v prostoru mezi 4. a 5. bederním obratlem, u dětí menší množství přiměřeně jejich velikosti. Při klinickém podezření na hnisavou infekci volíme spinální jehlu, u atraumatické jehly nemusí vazký mok dostatečně rychle kapat. Při podezření na aseptický zánět je možné použít jehlu atraumatickou.

Komplikací LP je asi v 10 % případů postpunkční syndrom, jehož mechanismus ne-

ní zcela objasněn. Pacient s postpunkčním syndromem trpí při vertikalizaci vertigem, nauzeou a bolestmi hlavy, které při ulehnutí do horizontální polohy rychle odezní.

Po potvrzení aseptického zánětu je dalším krokem průkaz etiologie přímými a nepřímými metodami. Přímoou metodou je především metoda polymerázové řetězové reakce (PCR). Mozkomíšní mok může obsahovat nukleové kyseliny borrelií, listerií, enterovirů, herpesvirů, mykoplazmat, WNV a TBC. Mikrobiologická kultivace je přínosná v případech listerií a mykobakterií. U mykobakteriálních infekcí závisí úspěšnost kultivace na množství vyšetřeno-ho moku, je potřeba se na množství zeptat v konkrétní laboratoři. Obecně je největší záchytnost při kultivaci 6 ml moku (Thwaites et al., 2004). Další možnosti nabízí nepřímá sérologická diagnostika v moku a séru, kterou využíváme u KME, leptospirozy, HIV, syfilidy a mykoplazmové infekce (Tab. 1).

Při příjmu pacienta ve vážném stavu (významná porucha vědomí, ložiskový neurologický nálezn) je indikován pobyt na jednotce intenzivní péče k zajištění základních životních funkcí. Empirická léčba by do zjištění etiologie těžké aseptické neuroinfekce měla pokrýt nejčastější léčitelné příčiny, tedy podáme aciklovir a ampicilin, případně i ceftriaxon.

Nejvýznamnější aseptické neuroinfekce dle agens, jejich léčba a prevence

Klíšťová meningoencefalitida

Středoevropská klíšťová encefalitida je v České republice častou neuroinfekcí s hyperendemickými oblastmi v jižních Čechách, na Vysočině a na severní Moravě. Za rok 2020 bylo v Česku hlášeno 854 případů. Celosvětově se nakazí 10 až 15 tisíc lidí. KME je rozšířena v Německu, zemích bývalého východního

Tab. 3. Kdy je nutné provést zobrazovací vyšetření mozku před lumbální punkcí (Solomon et al., 2012)

Fokální neurologické příznaky, nově vzniklé parézy kromě parézy hlavových nervů (lícního nervu)	Na vyloučení edému mozku nebo expanzivních procesů, které mohou predisponovat k mozkové herniaci po LP
Přítomnost edému papily	Není kontraindikací LP u pacientů s krátkou anamnézou onemocnění
GCS < 12	Lumbální punkce bez předchozího zobrazovacího vyšetření může být nebezpečná na úrovních pod touto hodnotou GCS
Bradykardie s hypertenzí	Může se jednat o projev intrakraniální hypertenze
Kardiovaskulární instabilita	

bloku a v Rusku (Růžek et al., 2015). Virus klíšťové encefalitidy je přenášen převážně klíšťaty, rezervoárem jsou drobní savci. Důležité při odběru anamnézy jsou údaje o přisátých klíšťatech až měsíc před vznikem potíží, ale část nemocných přisátí klíšťete nepozoruje. Vzácně může onemocnět i očkováný člověk, jedná se o průlom v očkování. Méně často se člověk může nakazit konzumací nepasterizovaného mléka nebo mléčných výrobků, především ovčího a kozího původu. Průběh klíšťové meningoencefalitidy je typicky dvoufázový, v první „chřipkové“ fázi se může v krevním obraze zjistit bicytopenie – leukopenie a trombocytopenie, někdy je přítomna lehká elevace jaterních transamináz. Po intervalu několika dní bez obtíží přichází horečka, cefalgie, zvracení a světloplachost. V likvoru bývá typicky nález aseptického zánětu s převahou lymfocytů, i když na začátku druhé, neurologické fáze onemocnění může být mírná převaha polymorfonukleárů. Sérologicky zjistíme pozitivitu IgM protilátek a někdy už i IgG od počátku neurologických projevů. Závažnost průběhu KME se zvyšuje s věkem. K závažným komplikacím patří kmenová forma encefalitidy, kdy selhávají důležitá centra pro dýchání a krevní oběh. Formou kmenové encefalitidy je bulbární encefalitida, kdy dochází k rozvoji dysartrie a poruše polykání. Tehdy je pacient ohrožen aspirační pneumonií nebo zadušením kvůli cizímu tělesu v dýchacích cestách při dysfagii. Léčba je symptomatická. Při těžkém průběhu nebo při horečkách nereagujících na nesteroidní antirevmatika je možné podat kortikoidy. Nejlepší prevence je očkování, které má velmi příznivý bezpečnostní profil a je vysoce účinné. Je možno ho podstoupit nejen v zimě, kdy je aktivita klíšťat minimální, ale také v letních měsících ve zkráceném očkovacím schématu.

Enterovirové neuroinfekce

Enteroviry (viry Coxsackie a ECHO) jsou původci „letních chřipek“, kdy mohou způsobit také aseptický zánět CNS – meningitidu s rychlou úzdravou. Typické, méně časté jsou neuralgie interkostálních svalů, můžou imitovat blok páteře v příslušném míšním segmentu. Diagnostika je formou PCR z mozkomíšního moku a léčba je symptomatická.

Mnohem závažnější enterovirová infekce je poliomyelitida, kterou způsobuje poliovirus

z rodu enterovirů. K přenosu dochází fekálně-orální cestou. V České republice se již nevyskytuje díky celoplošnému očkování. S onemocněním se však můžeme v budoucnosti setkat u migrantů z krajín, kde se poliomyelitida vyskytuje – především Pákistán, Afgánistán a Nigérie, ale také sporadické případy jsou hlášeny z Etiopie, Kamerunu, Sýrie, Iráku, Izraele, Somálska nebo Ukrajiny. Dále stoupá počet rodičů, kteří své děti nedají očkovat. Průběh je opět typicky dvoufázový. Druhá fáze může být neparalytická – meningitida, anebo paralytická, kdy dochází k rozvoji chabých paréz většinou na distálních svalových skupinách na dolních končetinách. K rozvoji chabých paréz dochází v 1 % všech případů. Tomu předchází spasmus těchto svalů s velkou bolestivostí. Kauzální léčba neexistuje, je důležité se přímo ptát, jestli je pacient očkován řádně dle kalendáře a jestli necestoval do zemí s endemickým výskytem. Kromě původních „divokých“ kmenů v zemích s nedostatečnou proočkovaností kolují také kmeny odvozené z vakcinačních kmenů, které však postupně mohou získávat vyšší patogenitu a způsobit rozvoj klinické poliomyelitidy. Celosvětově klesly případy z 350 tisíc v roce 1988 na 33 tisíc v roce 2018 kvůli velké vakcinační kampani WHO.

Neuroinfekce vyvolané virem herpes simplex

Infekce HSV-1 má charakter ložiskového, nikoli difuzního poškození CNS. Infekce může být vzácně provázena herpetickým výsevem na obličej. Kromě poruchy vědomí a horeček se rozvíjí dysfázie až afázie. Porucha řeči je pro tuto infekci typická. Příznakem mohou být také poruchy chování či změna osobnosti nebo zmatenost charakteru deliria. Až později se projevuje poškození ložiska v CNS poruchou vědomí, parézami nebo křečemi. Diagnostika se provádí přímou metodou PCR z mozkomíšního moku. Lékem volby je nitrožilně podávaný aciklovir, který při včasném podání před vytvořením nekrózy zajistí příznivou prognózu quod vitam i quom sanationem. Aciklovir podáme hned při podezření na HSV-1 neuroinfekci, nečekáme na potvrzení laboratorní diagnózy. V případě pozdního podání zůstává dlouhodobé neurologické postižení (Whitley, 2006).

Infekce HSV-2 se projevuje jako recidivující neuroinfekce většinou s meningitickým prů-

během. Pro neuroinfekci je typický recentní výsev v anogenitální oblasti. Málokdy bývá život ohrožující. Lékem volby je aciklovir, i když kauzální léčba nemusí být potřebná.

Encefalitida při infekci virem varicella zoster

První forma je cerebelitida při planých neštovicích u dětí. Objevuje se 5. až 10. den po erupci exantému. Manifestuje se mozečkovými příznaky: závratě, ataxie, poruchy rovnováhy. Děti ze stoje padají a někdy nejsou schopny ani samy sedět. Sérologická diagnostika v tomto případě není výtěžná. Léčba je symptomatická, někdy lze podat krátce kortikoidy.

Druhou formou je VZV meningoencefalitida v dospělosti, kdy má pacient souběžně výsev herpes zoster. Tato komplikace se může vyskytovat také u primoinfekce VZV u dospělých. Diagnostika je opět založena na PCR metodě z mozkomíšního moku. Léčbou volby je nitrožilně podávaný aciklovir.

Je dobré mít na paměti, že neuroinfekci mohou vyvolat i ostatní herpetické viry. Například při syndromu infekční mononukleózy při EBV a CMV infekci – především u imunosuprimovaných.

HIV infekce

I když je virus HIV spojován především s postižením imunitního systému, i poškození CNS je celkem časté. Po infikování virem HIV způsobuje primární poškození CNS. U akutního retrovirového syndromu, kdy je virus diseminován po celém těle, se u 10 % nemocných klinicky projevuje infekce CNS, která má charakter aseptické meningitidy. Později se virus HIV množí v CNS a mohou nastávat poruchy paměti, deprese, případně i předčasná demence. U každé neuroinfekce nejasné etiologie proto vyšetřujeme sérologii HIV. Pozor, je potřeba mít ústní souhlas pacienta s vyšetřením na HIV, který je nutné zapsat do zdravotní dokumentace. Terapie antiretrovirových je vysoce účinná a pacienti se dožívají běžné délky života bez snížení jeho kvality. Antiretrovirová terapie je indikovaná co nejrychleji po zjištění nákazy. Pokud pacient není léčen a postupně se dostane do stadia AIDS, je ohrožen sekundárními infekcemi CNS, jako je CMV encefalitida, toxoplazmóza mozku,

kryptokoková meningitida atd. (Bilgrami et O'Keefe, 2014). Jako prevence je několik let na trhu dostupná dvojkombinace antiretrovirov (tenofovir a emtricitabin), která jsou určena pro HIV negativní jedince ve zvýšeném riziku nákazy jako prevence před nákazou, tj. preexpozici profylaxe (PrEP).

Leptospiroza

Leptospiroza má typický dvojfázový průběh. Na nemoc myslíme, když jsou pozitivní známky meningeálního dráždění společně se známkami poškození až dysfunkce ledvin a jater. Anamnesticky je důležitý kontakt se zvířaty, zejména hlodavci, nebo pobyt v přírodě. Člověk se v našich zeměpisných šířkách nakazí kontaktem s močí infikovaných hlodavců (například skladované ovoce nebo zelenina potřísněná močí hlodavců) nebo pitím z přírodních zdrojů. Na začátku onemocnění je možné využít PCR metodu z moku nebo moči. Sérologie bývá obvykle opožděná, ke stanovení diagnózy používáme dva titry protilátek odebraných v odstupu alespoň sedmi dní, pozitivní titr je 1 : 400 a výše. Infekce je dobře léčitelná betalaktamovými antibiotiky nebo doxycyklinem.

Západonilská horečka

Západonilská horečka „West Nile Fever“ (WNF) je infekce, kterou způsobuje flavivirus, jehož rezervoárem jsou ptáci a přenašeči komáři rodu *Culex*. Vyskytuje se v Africe, Asii, Austrálii a severní Americe. V Evropě nejvíce v jihovýchodních regionech, v Chorvatsku, Rakousku, Itálii, Řecku, Maďarsku (Růžek et al., 2019). V EU dochází v posledních letech k nárůstu hlášených případů, v roce 2018 bylo hlášeno 1 503 infekcí, jde o vzestup v porovnání s rokem 2017, kdy jich bylo hlášeno méně než 300. V ČR se již objevily i autochtonní, tedy lokálně získané infekce, v roce 2018 bylo hlášeno sedm infekcí, z toho dvě importované a pět autochtonních, včetně jedné se smrtelným průběhem. Komáři rodu *Culex* se v Česku vyskytují především na jižní Moravě. Inkubační doba WNF je do 15 dní, nejčastěji 3 dny až týden. Téměř 80 % nákaz probíhá bezpříznakově a asi čtvrtina nakažených prodělá horečnaté chřipkové onemocnění, které může být doprovázeno makulopapulózní vyrážkou hlavně na trupu. Nemoc odezní

do týdne. Postižení CNS se většinou rozvine u starších nebo imunosuprimovaných lidí. Jedná se o serózní meningitidu (asi jedna třetina) s dobrou prognózou, nebo častěji o meningoencefalitidu (asi dvě třetiny), jejíž smrtnost dosahuje až 10 %. Postižení CNS po infekci ve formě obrn mohou zůstat až v 10 % případů. Podezření na infekci je třeba vyslovit u osob s anamnézou cestování do endemických oblastí, a to včetně jižní Moravy, v době od jara do podzimu. Přímý důkaz metodou RT-PCR je možný z krve, moku nebo moči především v prvním až druhém týdnu příznaků. Sérologie doplňuje diagnózu opožděně a navíc může docházet ke zkřížené reakci u osob očkovanych proti jiným flavivirům (klíšťová meningoencefalitida, japonská encefalitida B, žlutá zimnice). Ke konfirmaci výsledků sérologie se vzorek posílá do NRL pro arboviry v Ostravě k virus neutralizačnímu testu. Léčba je symptomatická, je důležitá prevence před komáry ve formě repelentů (Stejskal et al., 2019).

Listerióza

Infekce listeriemi má odlišný průběh než typická aseptická neuroinfekce. Většina listeriových meningitid má hnisavý nále v moku, nicméně jedna třetina může být charakteru nehnisavého – aseptického zánětu (Jarrin et al., 2016). Listerie jsou bakterie, které se fyziologicky nacházejí ve střevním traktu zvířat. Jsou volně v přírodě a ve vodě. Zdrojem infekce jsou potraviny, jako je nedostatečně tepelně upravené mléko, sýry, maso ryb a kuřat. Po požití mohou způsobit gastroenteritidu s horečnatým průběhem. Při invazi přes střevní sliznici mohou způsobit sepsi a postihnout i centrální nervový systém. Jelikož je průběh pozvolný, často se pozdě diagnostikuje. Listerie mají afinitu i k placentě, novorozenci jsou ohroženi meningitidou a sepsí. Na listerie pomýšlíme při gastroenteritidě s negativní kultivací výtěrů z rektu, a při neuroinfekci s postupným rozvojem. Rizikovými skupinami jsou senioři, novorozenci a imunokompromitovaní jedinci. Diagnosticky listerie vyšetřujeme kultivací a zároveň PCR z moku a z krve. Je nutno mít na paměti, že listerie mohou způsobit i absces mozku. Lékem první volby je ampicilin, protože listerie jsou přirozeně rezistentní k cefalosporinům.

Neurosyfilis

Syfilis je onemocnění, které způsobuje spirocheta *Treponema pallidum*. Nejčastější způsob přenosu je nechráněný sexuální styk. Do měsíce od nakažení se v místě vstupu do organismu vytvoří tvrdý vřed. Patognomické je, že tento vřed nebolí. Vřed se nejpozději do tří měsíců zahojí. Po 7 až 11 týdnech nastává druhé stadium, nejčastěji formou makulopapulózního exantému, nejvíce na trupu. Tento exantém též samovolně ustoupí. Neurologické příznaky se objevují ve třetím stadiu. To se může projevit jako neurosyfilis 3 až 5 let po naze. Může mít různé formy: postižení spiny mozku, především jader n. trigeminus a n. facialis, na konvexitě hemisfér s projevy epileptických záchvatů, parézami a fatickými poruchami a nakonec v oblasti horní intumescence s parapézami horních končetin. Často nedoceněným příznakem neurosyfilis je rychle progredující demence. O 10 až 20 let později může dojít k tabes dorsalis a progresivní paralyze, ale v naprosté většině případů se syfilis diagnostikuje dříve. Diagnosticky je zásadní průkaz specifických protilátek v moku. Ve stadiu neurosyfilis je indikována intravenózní léčba vysokými dávkami penicilinu. Jelikož se neurosyfilis může projevit až pět let po naze, je důležité na to myslet při odebrání anamnézy. U rychle progredující demence je sérologie lues indikovaná společně se sérologií HIV.

Lymeská borrelióza

Neuroborrelióza se vyvine asi u 40 % lidí s neléčenou borreliózou, přibližně za 1–4 měsíce po přisátí klíštěte. Při neuroborrelióze je častá periferní paréza n. facialis, může být oboustranná. Typická je meningopolyradikuloneuritida (Bannwartův syndrom). Syndrom se skládá z pozitivit meningeálních příznaků, kořenových bolestí, poruch cití, paréz končetinových a mozkových nervů. Neuroborreliózu léčíme intravenózním podáním antibiotik, lékem volby je ceftriaxon. Diagnostika je laboratorně obtížná. Sérologické vyšetření antiborreliových protilátek v séru nekoreluje s klinickými potížemi. Při podezření na neuroborreliózu dle anamnézy a klinického vyšetření je indikována lumbální punkce, kde až průkaz intratekální syntézy specifických borreliových protilátek má jednoznačnou vý-

povědní hodnotu. Očkovací látka pro lidi není toho času dostupná, a proto prevence spočívá v repelentech před pobytem v přírodě a nošením dlouhého oblečení.

Mykoplazmové infekce CNS

Mykoplazmata jsou mikroorganismy způsobující infekce horních dýchacích cest, pneumonie a infekce urogenitálního systému. Pro člověka je důležitá *Mycoplasma pneumoniae*. Infekce tímto mikrobem se může objevit po celý rok, ale nejvíce v období respiračních infekcí, přenáší se kapénkovou cestou. Typicky začíná projevem tracheobronchitidy a faryngitidy, někdy ale i gastrointestinálními potížemi. Může nastat i komplikace ve formě aseptické meningitidy s meningeálním drážděním a nálezem eozinofilů v moku, případně ztrátou sluchu (Hoffmann et al., 1984). Diagnostika je metodou PCR z nosohltanu nebo moku, a sérologická, kdy jsou pozitivní protilátky třídy IgA a IgM. V terapii nejsou účinná betalaktamová antibiotika, ale antibiotika ze skupin tetracyklinů, chinolonů a makrolidů, při postižení CNS je lékem volby klaritromycin.

Mykobakteriální infekce CNS

Tuberkulóza nervové soustavy je v naší zemi raritním onemocněním kvůli celkově nízké prevalenci tuberkulózy. To se ale může změnit, protože povinné očkování proti tuberkulóze bylo zrušeno v roce 2010 a v okolních zemích především na východ od nás je incidence nadále vysoká. Nejčastější formou poškození CNS Kochovým bacilem je bazilární meningitida, která začíná pozvolna, pacienta dva až tři týdny bolí hlava, je unavený, má nechutenství a hubne. Později se přidá zvracení, horečka a delirantní stavy s různou neurologickou symptomatologií. Pro poškození CNS tuberkulózou jsou patognomické snížené chloridové anionty, výrazně zvýšená bílkovina a výrazně snížená glukóza v nehnisavém mozkomíšním moku (Tab. 2). Na toto onemocnění pomýšlíme vždy u cizinců a imunosuprimovaných osob, včetně HIV/AIDS. Na MRI vyšetření mozku mohou být viditelné tuberkulózní granulomy a zesílení plen. Asi polovina postižených má nález i na zobrazení plic. Léčba antituberkulotiky je obtížná, dlouhá a ne vždy spojená s plnou úzdavou.

Japonská encefalitida

Japonská encefalitida B je neuroinfekce, kterou způsobuje flavivirus, jehož rezervoárem jsou ptáci, prasata a přenášejí ho komáři rodu *Culex*. Vyskytuje se endemicky v jihovýchodní Asii, výskyt zasahuje do Indie a severní Austrálie. Jako u většiny onemocnění, která způsobují flaviviry, je průběh většinou mírný, pouze u části nemocných může mít charakter meningoencefalitidy. Inkubační doba je 5 až 15 dní, poté se objeví horečka, bolesti hlavy, svalů a kloubů. Diagnostika je sérologická při pozitivitě IgM protilátek. Cestovatelům do endemických oblastí se doporučuje očkování.

Dengue

Horečka dengue, přenášená komáry rodu *Aedes*, se vyskytuje v oblastech kolem rovníku. Inkubační doba je 3–10 dní, potom nastupuje náhlý febrilní stav trvající nejvýše týden. Častý je dvojfázový průběh. První fázi provází vysoké horečky, myalgie a artralgie. Ve druhé fázi se horečka vrací a může se přidat makulopapulózní exantém na trupu, trombocytopenie a zvýšené jaterní testy. Může probíhat i jako závažná hemoragická horečka. Vzácně může způsobovat také aseptický zánět CNS nebo encefalopatii. Léčba je symptomatická. Od roku 2016 je na trhu vakcína, je určena pro lidi mezi 9. a 45. rokem života. Je registrovaná na Filipínách, v Salvadoru, Brazílii a Mexiku. Prevence je ochrana před komáry.

Zika virus

Virus je přenášen komáry rodu *Aedes*. Původně byl endemicky kolem rovníku v Africe a Asii. V roce 2015 se rozšířil i do jižní Ameriky. Asi 80 % infikovaných je bez příznaků. Po inkubační době až dva týdny má nakažený chřipkové příznaky s makulopapulózní vyrážkou a někdy konjunktivitidou. Infekce může někdy přejít i do meningoencefalitidy. Je popsána souvislost mezi mikrocefalií u novorozenců v endemických oblastech (Leonhard et al., 2018).

Covid-19

SARS-CoV-2 je virus, který byl poprvé popsán v Číně v roce 2019. V průběhu několika týdnů se rozšířil po celém světě. Většinou má asymptomatický nebo lehký průběh. Zejména u lidí s rizikovými faktory

může způsobovat těžkou virovou pneumonii, po které se může vyvinout plicní fibróza. Dlouhodobé důsledky infekce tímto virem ještě nejsou známy. Z dostupné literatury se ukazuje, že SARS-CoV-2 může mít vliv na CNS i periferní nervový systém. Zatím není známo, zda poškození způsobuje virus samotný, nebo imunitní reakce nakaženého. Jako možná cesta viru do CNS může být nervus olfactorius z nosní sliznice nebo nervus vagus z plic. Velmi často způsobuje ztrátu čichu a chuti. Kromě tromboembolických komplikací, jako je ischemický infarkt, jsou popisovány také encefalitida a encefalopatie. Na MRI zobrazení mozku u lidí, kteří ztratili čich, byl popsán edém čichového kortexu. Léčba je především symptomatická, imunomodulační, kauzálně lze použít remdesivir. Od konce roku 2020 jsou postupně registrované vakcíny proti covidu po celém světě. Pandemie covidu-19 je celosvětovým problémem, postupně však jsou nebo budou dostupné vakcíny na principu mRNA, virového vektoru, oslabeného vlastního viru nebo na bázi proteinů.

Další virové neuroinfekce

Aseptickou neuroinfekci může způsobit také chřipka, parainfluenza, RS viry, virus zarděnek i spalniček.

Závěr

Konečná diagnostika aseptických neuroinfekcí je poměrně náročná, avšak vyslovit podezření na ně může být lehké a musí být rychlé.

Na aseptickou neuroinfekci pomyslíme vždy při pozitivitě meningeálních příznaků a horečce, kterým předcházelo onemocnění s prodromální fází s nespecifickými příznaky.

Na HIV a syfilis myslíme i u starších lidí, kvůli možné dlouhé době na plnou manifestaci neurologických příznaků. Sérologii HIV a syfilis vždy vyšetřujeme při rychle progredující demenci.

Je vhodné se od jara do podzimu chránit před komáry a klíšťaty repelentem a oblečením s dlouhým rukávem.

Je vhodné aktivně nabízet očkování proti KME a chřipce, novému koronaviru, pro cestovatele do rizikových oblastí také proti japonské encefalitidě.

LITERATURA

1. Beneš J, a kol. Infekční lékařství. 1. vydání Galén, 2009: 530 str. ISBN 978–80–7262–644–1.
2. Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handb Clin Neurol*. 2014; 121: 1321–44.
3. Covid-19 Real Time Learning Network. CDC, 2020. Online dostupné na: www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations--complications/neurological-manifestations/#KeyLiterature.
4. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008; 371(9611): 500–509.
5. Hoffmann HG, Kölmel HW, Alexander M. Eosinophile Meningomyelitis [Eosinophilic meningomyelitis (author's transl)]. *Infection*. 1982; 10(1): 28–30. German.
6. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, Morgand M, Makovec T, Delcey V, Champion K, Simoneau G, Green A, Mouly S, Bergmann JF, Lloret-Linares C. Etiologies and Management of Aseptic Meningitis in Patients Admitted to an Internal Medicine Department. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(2): e2372.
7. Leonhard SE, Lant S, Jacobs BC, Wilder-Smith A, Ferreira MLB, Solomon T, Willison HJ. Zika virus infection in the returning traveller: what every neurologist should know. *Pract Neurol* 2018; 18(4): 271–277.
8. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, Kholodilov I, Knap N, Kozlovskaya L, Matveev A, Miller AD, Osolodkin DI, Överby AK, Tikunova N, Tkachev S, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research*, 10.1016/j.antiviral.2019.01.014, (2019).
9. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Gunther G, Bengner M, Franzen-Rohl E, Fohlman J, Bergstrom T, Aurelius E. Acute Viral Infections of the Central Nervous System in Immunocompetent Adults: Diagnosis and Management. *Drugs* 2013; 73: 131–158.
10. Stejskal F, Zelená H, Orliková H, Rettich F. Přehled aktuálních informací a algoritmus diagnostiky infekce virem západonilské horečky. Společnost infekčního lékařství JEP. 2019 online dostupné: <https://www.infekce.cz/WNF2019/WNF2019.pdf>.
11. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, Holland M, Easton A, Buckley C, Kneen R, Beeching HJ. Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *Journal of Infection* 2012; 64: 347–373.
12. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 378–379.
13. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006; 71(2-3): 141–148.