

Virové neuroinfekce v dětském věku

MUDr. Renata Kračmarová

Klinika infekčních nemocí, FN a LF Hradec Králové

Současný ústup frekvence bakteriálních meningitid, ke kterému dochází v posledních letech, není patrný u virových neuroinfekcí. I když většina z nich má zpravidla benigní průběh, patří v dětském věku k obávaným onemocněním už proto, že jsou spojeny s poměrně dlouhou hospitalizací a invazivními diagnostickými metodami. V našich podmínkách se nejčastěji setkáváme se středo-evropskou klíšťovou encefalitidou (tick-borne encephalitis, TBE), enterovirovými meningitidami a neuroinfekcemi způsobenými herpetickými viry, z nichž se uplatní zejména virus herpes simplex (HSV) a virus varicella-zoster (VZV). U posledně jmenovaných máme výhodu v možnosti kauzální terapie, ale zejména v případě encefalitidy etiologie HSV1 nejsou výsledky uspokojivé a prognóza zůstává velmi závažná. Základním diagnostickým postupem je lumbální punkce s vyšetřením likvoru, etiologická diagnostika se velmi zpřesnila s rozšířením dostupnosti identifikace etiologického agens pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR).

Klíčová slova: virové neuroinfekce, meningitida, encefalitida, děti.

Viral neuroinfections in childhood

In last years, the decline of bacterial meningitides can be noticed. However, in the case of viral neuroinfections, the same trend is not observed. Although the most of viral meningitides have a benign course, they rang among severe diseases of childhood age. The reasons are, among others, prolonged hospitalization and the necessity of invasive diagnostic methods. The most frequent viral neuroinfections occurred in the Czech conditions are the tick-borne encephalitis and meningitides caused by enteroviruses and herpesviruses. The herpes simplex virus (HSV) and the varicella-zoster virus are the most important from the last group. There is a benefit of existing causal therapy of herpesviruses, however (especially in the case of HSV1 etiology) the results are unsatisfying and the prognosis remains grave. The standard diagnostic procedure is based on lumbar puncture and cerebrospinal fluid examination. The identification of etiology is recently much more accurate because of the extensive availability of polymerase chain reaction technique.

Key words: viral neuroinfections, meningitis, encephalitis, children.

Úvod

V průběhu posledních několika desítek let dochází celosvětově ve spektru dětských onemocnění k významným změnám, na kterých se podílí faktory celospolečenského vývoje současně s rozvojem medicíny. Změny lze pozorovat jak ve frekvenci výskytu jednotlivých chorob, tak v jejich klinickém obrazu či posunu mezi jednotlivými věkovými kategoriemi. Stejný trend je patrný i u infekčních onemocnění, kde jsme navíc svědky vývoje i v oblasti mikrobiálního spektra a jeho podílu na etio-

logii infekcí, ať už díky rozvoji diagnostických metod nebo zastoupení dalších agens, nově vzniklých jako SARS-CoV-2, nebo nově rozšířených vlivem cestování a klimatických změn. Změnily se i neuroinfekce dětského věku. Ještě na počátku tohoto století jsme se u dětí poměrně často setkávali s purulentními meningitidami, z nichž zejména hemofilové prakticky vymizely po zavedení plošného očkování proti *Haemophilus influenzae B*. Sporadický výskyt meningokokových a pneumokokových neuroinfekcí je již rovněž ovlivňován vakcinací, na

snížení rizika sekundárních pneumokokových meningitid se navíc podílí i celkově velmi dobrá dostupnost komplexní lékařské péče. Za těchto okolností se virovým neuroinfekcím, jejichž výskyt se dlouhodobě nemění a nelze ho, s výjimkou TBE, dosud žádným opatřením efektivně ovlivnit, dostává více pozornosti.

Klinický obraz

Virové neuroinfekce bývají považovány za méně závažné a prognosticky příznivější než bakteriální infekce CNS, což obecně platí

pouze pokud se jedná o meningitidu u zdravých imunokompetentních dětí. U nejnižších věkových kategorií nebo u imunokompromitovaných či jinak znevýhodněných dětských pacientů může být i zde průběh závažný a prognózu dále ovlivňuje případná nedostupnost kauzální léčby.

Klinický obraz virových neuroinfekcí je variabilní. U dětí většinou bývají i při lehkém průběhu virových meningitid přítomny obvyklé příznaky: horečka, bolest hlavy, zvracení a známky meningeální iritace. S nenápadným pozvolným počátkem obtíží s chyběním horečky a meningeálních příznaků se setkáme spíše u neuroborreliózy. U některých agens může být vyjádřen dvoufázový průběh, ale není pravidlem nebo může být přehlédnut, stejně jako případný zákus klíštěte. Většina onemocnění se vyskytuje sporadicky, pouze u enterovirových infekcí je možnost malých lokálních epidemií.

Na rozdíl od bakteriálních meningitid, u kterých jsou většinou izolovaně postiženy mozkové pleny, není hranice postižení jednotlivých etází u virových zánětů tak přesná a změny většinou postihují více struktur (meningoencefalitida, encefalomyelitida...). Prostá meningitida („syndrom aseptické meningitidy“) doprovází obvykle enterovirovou infekci či parotitidu. Závažný průběh neuroinfekce signalizuje rozvoj ložiskových změn v neurostatu, svědčících pro postižení parenchymu, které může vést k trvalému neurodeficitu. Složitější je u dětí zhodnocení významu paroxysmálních projevů. Křeče se mohou objevit z řady prognosticky různě závažných příčin. U disponovaných věkových kategorií se může jednat o běžné febrilní křeče (např. ve viremické fázi TBE), kdykoliv může dojít k izolovanému „symptomatickému“ epileptickému paroxysmu (1). Každý záchvat ale musí být důsledně posouzen, záměna křečí při ložiskovém postižení temporálního laloku u herpetické encefalitidy za febrilní křeče může být fatální. V úvahu je potřeba vzít věk dítěte, celkový stav a charakter záchvatu. Febrilní křeče mají vždy charakter generalizovaného záchvatu, i diskretní fokální projevy (například faciální křeče) jsou vždy suspektní ze závažné příčiny. V průběhu virové meningoencefalitidy se dále můžeme setkat s poruchami spánku či kvalitativní i kvantitativní poruchou vědomí, centrálními či periferními parézami a u škol-

ních dětí lze případně identifikovat poruchy výbavnosti či vstřípivosti.

Etiologie a diagnostika

V souvislosti s infekcí CNS hovoříme o tzv. neurotropních virech, tedy o virových agens, pro které představují buňky CNS cílovou strukturu. K neurotropním virům patří zejména herpetické viry, řada arbovirů (virů přenášených členovci), enteroviry včetně viru poliomyelitidy, virus parotitidy, virus vztekliny a další. Nově se mezi neurotropní viry zařadil i virus SARS-CoV-2 (2).

Etiologická diagnostika virových infekcí je ve srovnání s bakteriálními obecně složitější, dražší a hůře dostupná, v posledních letech však dochází k rychlému rozvoji diagnostických metod. Identifikace pomocí PCR je dostupná již prakticky u všech obvyklých etiologických agens a je i běžně využívána. Pouze v případě TBE ji lze nahradit průkazem časných protilátek třídy IgM. Zejména u dětských pacientů, kde je množství získaného moku limitované, je výhodou, že pro diagnózu této infekce dostačuje průkaz v séru. I tady ale již máme možnost PCR vyšetření. K dispozici jsou i multiplexní panely, které zahrnují nejčastější neurotropní agens celého mikrobiálního spektra, tento postup je výhodný v časové tísní, nevýhodný je z ekonomického hlediska a pro nižší senzitivitu ve srovnání s cíleným vyšetřením.

Základním diagnostickým postupem je u neuroinfekce vyšetření mozkomíšního moku. Pro nehnisavé záněty je typická lymfocytární pleocytóza, zpravidla několik desítek až několik set elementů v mm³ moku, hladina bílkoviny může být mírně zvýšená, hladina glukózy snižena nebývá. I tady ale platí, že je jsou nálezy velmi variabilní a liší se jak individuálně, tak v souvislosti s etiologií. U virové meningitidy zejména v časné fázi může počet elementů značně překročit požadované stovky a přechodně můžeme zastihnout i převahu polymorfonukleárů (3). S podobnými nálezy se nejčastěji setkáváme u enterovirů a meningitické formy TBE. Samozřejmě musí ostatní laboratorní nálezy korelovat s předpokládanou virovou etiologií neuroinfektu. U meningoencefalitid se setkáváme spíše s méně výraznou pleocytózou, diskutabilní je normální buněčný nález s průkazem některého agens. To by bylo možné připustit jen u těžce imunokompromitovaných

jedinců, kteří negenerují obvyklou zánětlivou odpověď. Centrální proces by v tom případě měl mít alespoň zobrazovací korelát, případně je dle možnosti vhodné PCR vyšetření doplnit o kvantitu. Izolovaný nález nukleové kyseliny některého z perzistentních virů je v likvoru náhodně možný a bez doprovodu zánětlivé reakce není průkazem neuroinfekce.

Pokud konstatujeme při vstupním vyšetření pacienta ložiskové projevy, mělo by provedení lumbální punkce předcházet zobrazovací vyšetření, větší výtěžnost má použití magnetické rezonance (MR).

Terapie

Dítě s klinickým podezřením na neuroinfekci by vždy mělo být hospitalizováno, a pokud není shledána kontraindikace lumbální punkce, je odběr mozkomíšního moku potřeba provést bez zbytečného prodlení. U virové meningitidy dochází zpravidla po punkci k částečné úlevě s odezněním bolesti hlavy, bez rozvoje tzv. postpunkčního syndromu, kterému dále pomáhá předejít i použití atraumatické jehly. Její použití je ale technicky limitované u nejmenších dětí.

Cílená protinfekční léčba je k dispozici jen u části virových neuroinfekcí, z běžně se vyskytujících prakticky jen u HSV a VZV (případně CMV, pokud je tato etiologie jednoznačně prokázána a HIV). První volbou u prvních dvou zmíněných agens je aciclovir, k dispozici jsou i další virostatika – valaciclovir nebo famciclovir, pro případy rezistence je vyhrazen foscarnet. U ostatních agens jsme odkázáni na symptomatickou terapii (protiedémovou léčbu u těžkých stavů, analgetika, antipyretika) případně rehabilitaci. U závažně probíhajících stavů s podílem imunopatologické reakce připadá dle nálezu a konkrétních doporučených postupů v úvahu podání vysokodávkovaných intravenózních imunoglobulinů (IVIG) či kortikoterapie. Režimová opatření zahrnují v akutní fázi klid na lůžku, omezení intenzivnějších zevních podnětů jako je hluk, sledování obrazovky (ano, i displeje mobilního telefonu, jakkoliv je toho obtížné dosáhnout). Délka hospitalizace je opět odlišná dle etiologie a klinického průběhu. Vychází hlavně ze zkušenosti s potřebou dohledu nad režimem a observace. U nekomplikovaných meningitid, například enterovirové či parotitické, trvá většinou cca 7–8 dní,

u encefalitid může být několikanásobně delší. Intenzivní péči vyžadují encefalitidy s ložiskovým postižením a křečemi a dále těžší formy KME, které se ale u dětí vyskytují vzácně. Izolace je potřeba jen u menší části pacientů.

Enterovirové infekce

Rod *enterovirus* patří ve střední Evropě mezi běžně se vyskytující virové patogeny. Zahrnuje ECHO viry, viry *Coxsackie A a B*, polioviry a tzv. nezařazené enteroviry (enteroviry 68–71). Všechny skupiny enterovirů se mohou uplatnit v etiologii neuroinfekcí. Zvláštní místo tady zaujímají polioviry, působící těžké paretické neuroinfekce. Přestože je vakcína k dispozici již od roku 1955, plánovaná eradikace poliomyelitidy se lidstvu nepodařilo dosud dosáhnout. „Poděkovat“ za to lze extrémně špatným socioekonomickým podmínkám některých oblastí a bohužel i válečným konfliktům. Ale i ostatní enteroviry mohou vzácně zapříčinit rozvoj paretické neuroinfekce, i když naprostá většina onemocnění u nás probíhá benigně. Maximum výskytu pozorujeme v teplých částech roku. Terapie je pouze symptomatická. V některých letech může být výskyt enterovirových meningitid nahloučený. V roce 2013 bylo na našem pracovišti hospitalizováno s touto diagnózou od května do října 61 pacientů s převahou dětí. Výskyt kulminoval v červenci a srpnu. V témže roce uvádí SZÚ nemocnost virovými meningitidami v ČR 9,2 na 100 000 obyvatel, zatímco např. v roce 2022 to bylo 1,2 (4).

Kazuistika

Pětiletá dívka s akutní lymfoblastickou leukémií, v době onemocnění s udržovací léčbou metotrexátem a merkaptopurinem, byla přijata pro febrilní stav se zvracením a bolestmi břicha. V klinickém nálezů nebyl přítomen meningeální syndrom, ale známky pyramidové iritace, zvažována byla možnost reverzibilní posteriorní encefalopatie. Při MR vyšetření mozku byl shledán normální nález, v likvoru nevelká pleocytóza s přibližně stejným zastoupením mononukleárů i polymorfonukleárů, hladina bílkoviny byla lehce zvýšená. Relaps základního onemocnění byl vyloučen cytologickým vyšetřením, PCR byla v likvoru prokázána RNA enterovirů. Další klinický vývoj byl nepříznivý, s obtížně řešitelnými febriliemi,

somnolencí a rozvojem chabé kvadruparézy. EEG nález byl kompatibilní s diagnózou encefalitidy. Při nemožnosti kauzálního terapeutického zásahu jsme 5. den přistoupili k podání IVIG v dávce 1g/kg. Následně došlo k postupné úpravě stavu vědomí, hybnosti i psychomotorického tempa.

Středoevropská klíšťová encefalitida

Jediná z u nás se běžně vyskytujících virových neuroinfekcí, proti které existuje účinná, ale bohužel nedostatečně využívaná očkování. Virus patří do čeledi *Flaviviridae*, vektorem je hojně se vyskytující klíště *Ixodes ricinus*, výskyt onemocnění je vázán na jeho sezónní aktivitu. V posledních letech dochází vlivem klimatických změn k rozšíření doby aktivity a posunu výskytu klíšťat i do vyšší nadmořské výšky. V roce 2020 bylo u prokázanych případů udáváno místo pravděpodobné nákazy v 73 ze 77 okresů ČR (5). Akvizice třeba i bez opuštění většího města už není nereálná. Onemocnění nejnižších věkových kategorií je vzácné, nejčastěji se s ním setkáváme u starších školních dětí a adolescentů, nicméně nejmladší pacient našeho pracoviště byl tříměsíční. Z klinických forem onemocnění je u dětí nejčastější meningeální forma, u menších dětí se setkáváme i s formou abortivní, kdy po vstupním „chřipkovém“ onemocnění už nedojde k rozvoji neuroinfekce. Frekvence výskytu závažných komplikací stoupá s věkem, u menších dětí se v úvodu onemocnění můžeme někdy setkat s křečemi. Přenos viru na dítě kojením se považuje za možný (6). Léčba je opět pouze symptomatická, neefektivnějším opatřením zůstává vakcinace.

Kazuistika

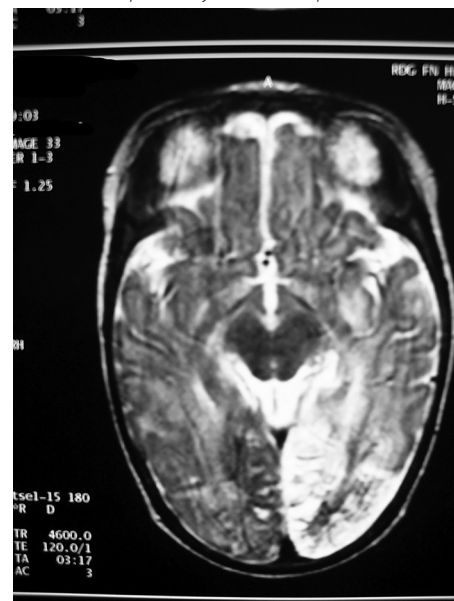
Dosud zdravý tříměsíční chlapec byl hospitalizován pro febrilie a opakované tonicko-klonické křeče. Sedm dní před prvními příznaky matka dítěti odstranila přisáté klíště. Při přijetí bylo dítě somnolentní, se známkami meningeálního dráždění. Při vyšetření likvoru byla zjištěna lymfocytární pleocytóza, zvýšená hladina bílkovin a normální hladina glukózy. V séru i v likvoru byly prokázány anti TBE IgM. (ELISA), IgG protilátky byly negativní, jiná etiologie neuroinfektu nebyla prokázána. Další klinický průběh onemocnění byl

příznivý. V čase došlo k sérokonverzi na IgG. U matky byly protilátky vyšetřeny s negativním nálezem (7).

Herpetické neuroinfekce

Nejobávanější virovou neuroinfekcí u nás je i při dostupnosti kauzální terapie právem nadále encefalitida způsobená HSV1. Výskyt je sporadický a není vázán na konkrétní rizika, encefalitida se může rozvinout během primoinfekce i kdykoliv během života při aktivaci latentní infekce. Typický počátek je akutní, s horečkou, cefaleou a alterací stavu, následkem hemoragicko-nekrotických lézí obvykle v parietálním či temporálním laloku je časný rozvoj ložiskových změn v neurostatu a křečí (většinou lokalizovaných), následuje prohlubující se porucha vědomí. K progresi do závažného stavu dochází v průběhu několika málo dnů. Prognóza je závislá na rychlosti zahájení protivirové léčby, která by se měla nasadit již v okamžiku klinické suspekce, i při okamžité reakci je ale prognóza quoad sanationem nejistá a onemocnění se většinou neobejde bez následků – neurodeficitu či sekundárního epileptického syndromu. Diagnózu potvrzuje vyšetření likvoru, obvykle s nevelkou pleocytózou, ale s pozitivním průkazem DNA HSV1, a zobrazovací vyšetření. Ložiskové změny jsou dříve rozlišitelné při vyšetření MR, tato metoda má tedy přednost před CT, kde se nález o několik dní opoždí (Obr. 1).

Obr. 1. MR po dvou měsících od akutního onemocnění kojence – rozsáhlé postencefalitické ložisko v rozsahu prakticky celého okcipitálního laloku



HSV2 má odlišnou epidemiologii a výskyt této infekce očekáváme spíše v dospělé populaci, ale i tady dochází v čase k věkovému posunu a u adolescentů nemůžeme vyloučit ani neuroinfekci této etiologie. V podobě sakrální radikulomyelitidy může provázet již primoinfekci (8), u nositelů viru může probíhat jako meningitida s dobrou prognózou, ale možností rekurencí (Mollaretova meningitida). Velmi závažná je intrapartální akvizice viru a následná generalizovaná infekce novorozence s postižením CNS s trvalými následky v případě přežití. Tato situace je naštěstí poměrně vzácná, při verifikaci výsevu herpes genitális u matky před porodem lze infekci novorozence zabránit. Dle naší opakované zkušenosti k ní ale může dojít u ženy bez anamnézy manifestního výsevu při asymptomatickém nosičství viru, ex post potvrzeném PCR ve steru z čípku.

Problematika neuroinfekcí souvisejících s VZV je poměrně široká a zahrnuje i stavy imunopatologického charakteru. Při primoinfekci se u menších dětí nejčastěji setkáváme s (parainfekční) encefalitidou s benigním průběhem a mozečkovými příznaky, tedy s „varicelovou cerebelitidou“ či jinak cerebelární ataxií. K rozvoji dochází typicky po cca týdenním průběhu, punkce se v praxi obvykle provádí, ale nálezy jsou velmi variabilní, i při plném klinickém vyjádření může zánětlivá formule v moku zcela chybět a průkaz DNA VZV je spíše výjimečný. Přístup k terapii není pravděpodobně jednotný. Pouhá symptomatická léčba by měla být dostatečná, postup však bývá individualizován dle konkrétních nálezů.

Možnost těžké varicelové encefalitidy s difúzním postižením mozku se u imunokompetentních větších dětí a dospělých uvádí jako vzácná (3). V posledních letech s sebou ale rozvoj vyšetřovacích metod přináší další informace, které rozšiřují diagnostiku centrálních afekcí asociovaných s VZV o další jednotky, které mnohdy nelze klinicky spolehlivě rozlišit, ale zároveň vyžadují často odlišný terapeutický přístup, například akutní diseminovanou encefalomyelitidu (ADEM) nebo vaskulitidu centrálních tepen této etiologie, doprovázenou ischemickými lézemi. I zde existuje značná variabilita v likvorových nálezech včetně

nekonstantního přímého průkazu agens, rozhodující pro diferenciální diagnostiku zatím dále zůstávají zobrazovací metody (Obr. 2).

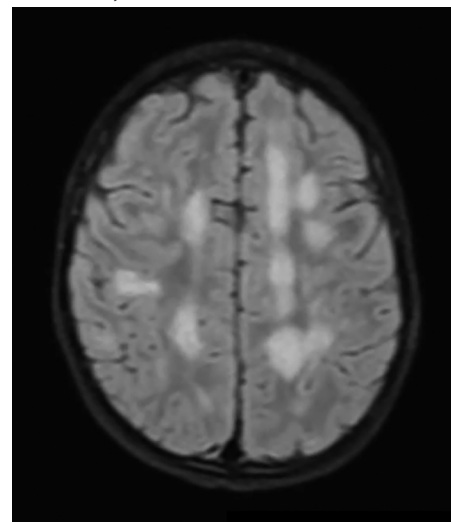
S obrazem serózního zánětu v likvoru se lze setkat i při výsevu pásového oparu, u dětí je frekvence samozřejmě úměrná méně častému výskytu herpes zoster. Ojedinele jsme i u dítěte měli možnost identifikovat obraz tzv. Ramsay-Huntova syndromu, meningitidy s parézou lícního nervu při herpes zoster oticus. Občas bývá diskutována možnost VZV neuroinfekce bez patrného výsevu pásového oparu – tedy při výlučně centripetálním šíření viru z ganglia („zoster sine herpete“) (9). U dítěte jsme se s touto situací nesetkali, ale zaznamenali jsme opožděný výsev cca 24 hodin po klinických projevech a následné diagnostice neuroinfekce.

Případné nálezy DNA dalších herpetických virů v likvoru je potřeba hodnotit u imunokompetentních dětí s opatrností. Meningitida či encefalitida se uvádí jako možná komplikace infekce EBV i CMV, ale je diagnostikována vzácně. Neuroinfekce s nálezem DNA šestého či sedmého lidského herpetického viru (HHV6, HHV7) v likvoru jsou rovněž v literárních pramenech sporadicky zmiňovány (10, 11), ale postoj k jejich etiologickému významu zůstává zdrženlivý stejně jako názory na protivirovou léčbu.

Kazuistika

U šestnáctiletého chlapce došlo 5 dnů po ambulantním vyšetření pro infekční mononukleózu (EBV etiologie verifikována PCR s prokázanou viremii 3×10^3 kopií/ml a kompatibilním sérologickým nálezem) doma k náhlému rozvoji kvalitativní poruchy vědomí s neklidem, zmateností a slovní i brachiální agresivitou. Po přijetí bylo provedeno CT a MR mozku s normálními nálezy a lumbální punkce s průkazem mírné lymfocytární pleocytózy a elevace proteinu. Další dva dny bylo nutné omezení pohybu a sedace propofolem, vzhledem ke stavu byl empiricky zajištěn acyklovirem a ceftriaxonem. Stav vědomí se upravil do 3 dnů, další průběh byl již nekomplikovaný, s plnou úpravou stavu. V likvoru byla prokázána DNA EBV v kvantitě $1,13 \times 10^3$ kopií/ml a současně DNA HHV7. Jiná etiologie nebyla škálou PCR a sérologických vyšetření prokázána.

Obr. 2. ADEM, MR nález 2 týdny od prvního výsevu varicely



Ostatní agens

Obvykle nekomplikovaná meningitida často provází parotitidu, diagnostika nebývá obtížná, léčba je pouze symptomatická. Encefalitida je velmi obávanou komplikací u exantémových onemocnění (morbilli, rubeola), jejich výskyt značně ovlivňuje plošná vakcinace, v patogenezi se uplatňují jak imunopatologické mechanismy, tak přímá účast viru (zejména u imunokompromitovaných pacientů) (3). U adolescentů nelze v diferenciální diagnostice pominout ani možnost postižení CNS při infekci HIV, které provází až 10% pacientů s akutním retrovirovým syndromem (3). Řada informací se nově objevila podle očekávání i v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2. Mezi komplikacemi jsou uváděny meningitidy s průkazem RNA v likvoru (12) i cerebelitidy (13), podobnou zkušenost máme i z našeho pracoviště.

Závěr

Frekvence výskytu virových neuroinfekcí v populaci se dlouhodobě nemění. Rozšíření diagnostických možností vede k přesnější identifikaci jednotek, jejichž klinický obraz se může překrývat, ale které vyžadují odlišný terapeutický přístup. Do budoucna se bude jistě rozšiřovat i spektrum účinných antivirových léčiv. Do té doby je hlavním diagnostickým úkolem co nejdříve rozlišit toto onemocnění, u kterých dostupnou léčbou můžeme významně ovlivnit prognózu dětského pacienta.

Literatura u autora
a na www.pediatricpropraxi.cz