Neuroinfekce

MUDr.Jana Matějková

MUDr.Jiřina Hobstová, CSc.

Diferenciální diagnostika

- Záněty CNS hnisavé – ložiskové a meningitidy (většinou bakteriální, velmi vzácně způsobené amébami)
- Záněty CNS nehnisavé – ložiskové, meningitidy a encefalitidy – bakteriální, virové, mykotické i parazitární

Cesty infekce

- Hematogenní (nebo lymfogenní)
- Per continuitatem
- Přímá invaze (např. po traumatu)

- Rozdělení:
  - Primární
  - Sekundární (po otitidách, sinusitidách, pneumoniích apod.)

Diferenciální diagnostika

- Epidemiologie (věk, sezóna, epidemiologická situace, vektor)
- Osobní anamnéza (imunodeficit, shunty apod.)
- Klinický obraz
- Likvorový nález – cytologie, biochemie
- Přímý průkaz etiologického agens, průkaz protilátek
- Zobrazovací metody

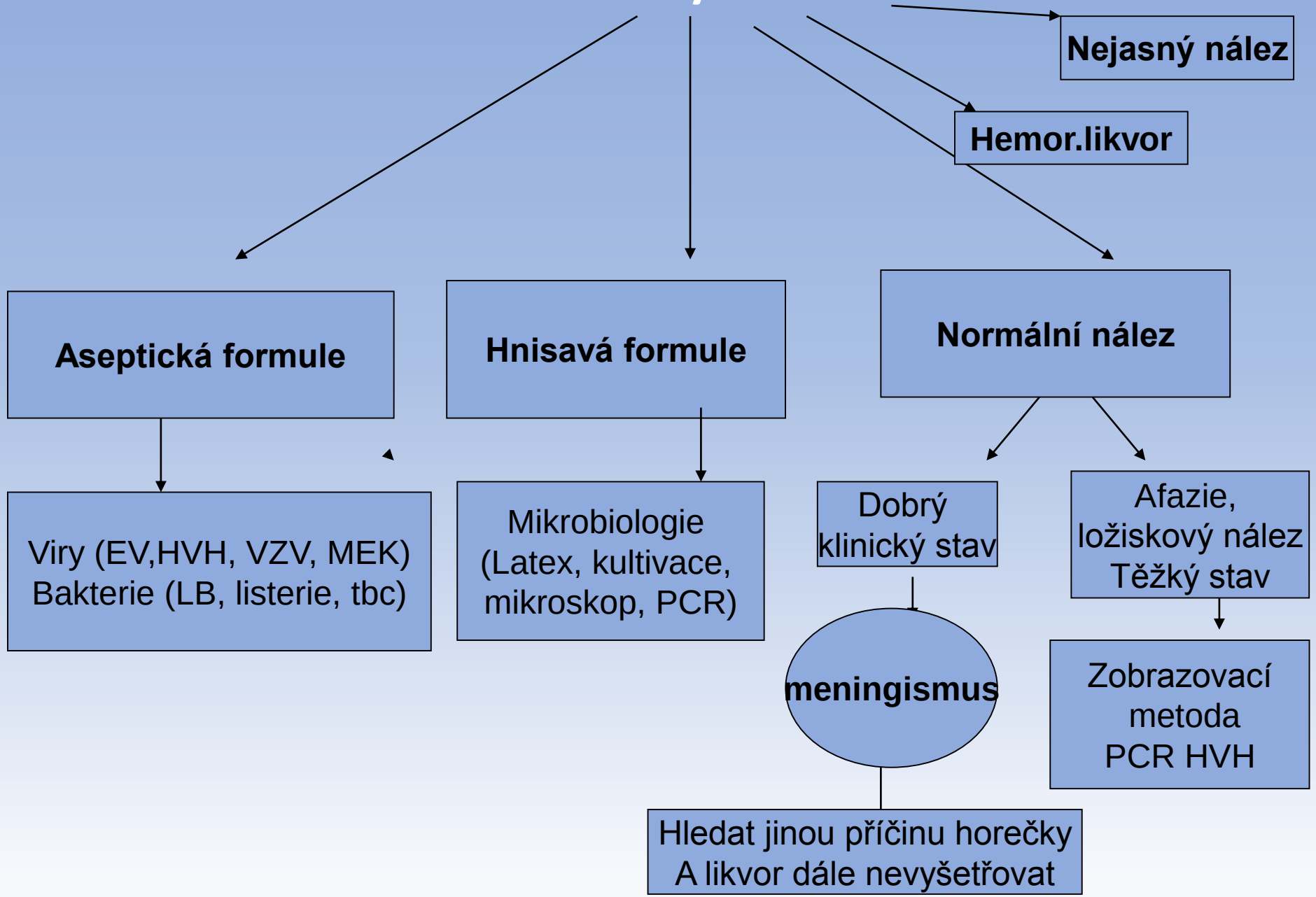
Indikace lumbální punkce

- Meningeální syndrom: bolesti hlavy, horečka, zvracení, pozitivní meningeální příznaky
- Infekce vs neinfekční příčiny (např. tumory)

Vyšetření likvoru

vyšetření		likvor	likvor	likvor
		normální	hnisavý	serózní
cytologie	Počet buněk	<10	1000-100000	10-1000
	Typ buněk	lymfocyty	polymorfonukleáry	lymfocyty
biochemie	bílkovina	0,1-0,4g/l	3-4g/l	0,4-1g/l
	glukóza	V normě	snížená	V normě
	laktát	V normě	zvýšený	V normě

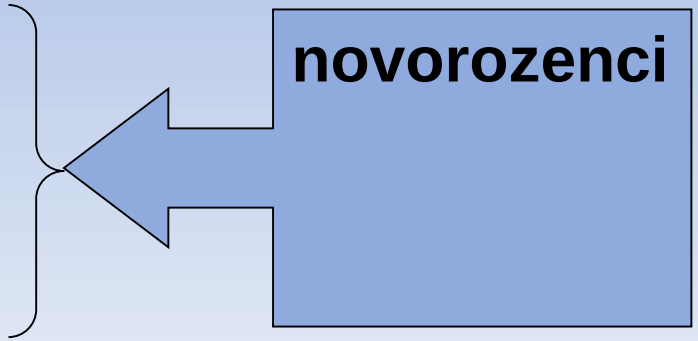
• Likvor-vyšetření



Hnisavé meningitidy

Původci bakteriálních meningitid

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae b*
- *Streptococcus agalactiae*
- *E.coli*
- Další Enterobakterie
- *Listeria monocytogenes* IS, gravidita
- *Mycobakterium tuberculosis* (biologická léčba)



Vyšetření

- Laboratoř: CRP, PCT, a běžná laboratoř
- vysoké markery zánětu
- Klinický stav: těžký, často s poruchou vědomí a nutností UPV
- CT mozku nebo RTG vedl. nosních dutin a kostí skalních k vyloučení fokusu či traumatických změn na lebce

Léčba do 30 minut po LP

- **Kauzální**
- Antibiotika
- (Cef. 3. generace, krystalický penicilin, Ampicillin)
- **Podpůrná**
- Léčba edému mozku (Manitol, dexamethason)
- Podpora životních funkcí (UPV, oběhová podpora)
- Léčba komplikací (DIC, ARS)
- Chirurgická léčba fokusů (frontální sinusitida, mastoiditida)

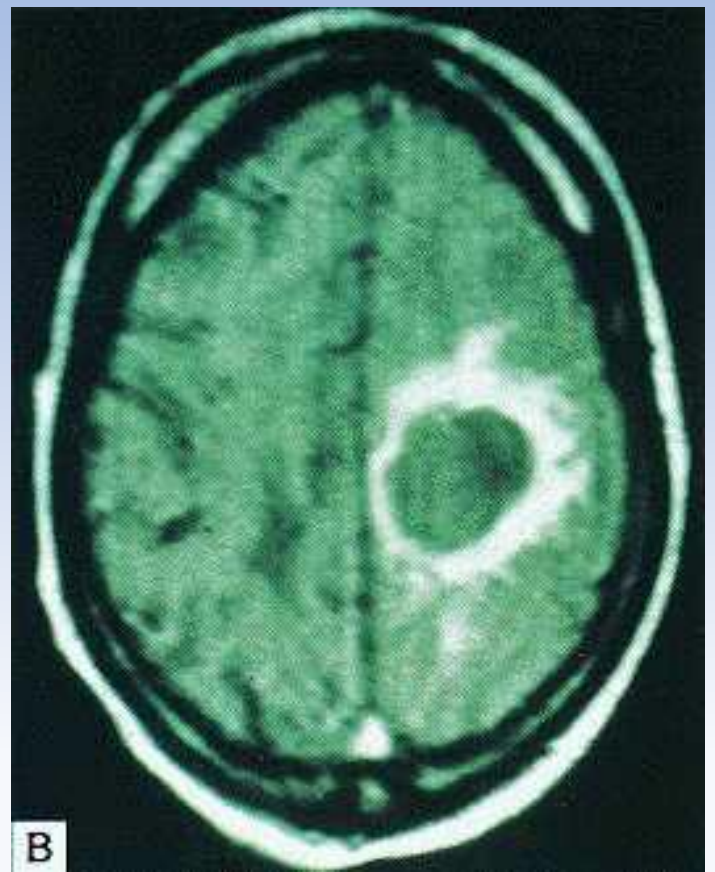
Mozkové abscesy u imunodeficitů

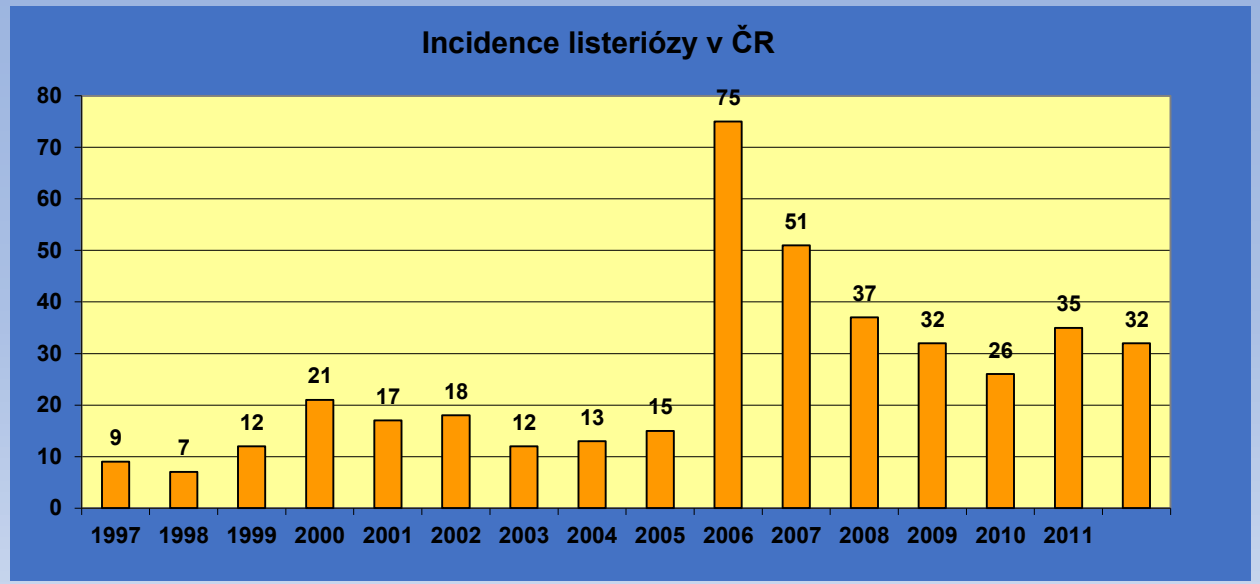
- **Porucha buněčné imunity**

- **Toxoplasma gondi**
- **Nocardia asteroides**
- **Cryptococcus neoformans**
- **<u>Listeria monocytogenes</u>**
- **Mycobacterium spp.**

- **Neutropenie**

- **Aspergillus**
- **Zygomyces**
- **Candida**
- **gramnegativní aerobní flóra**

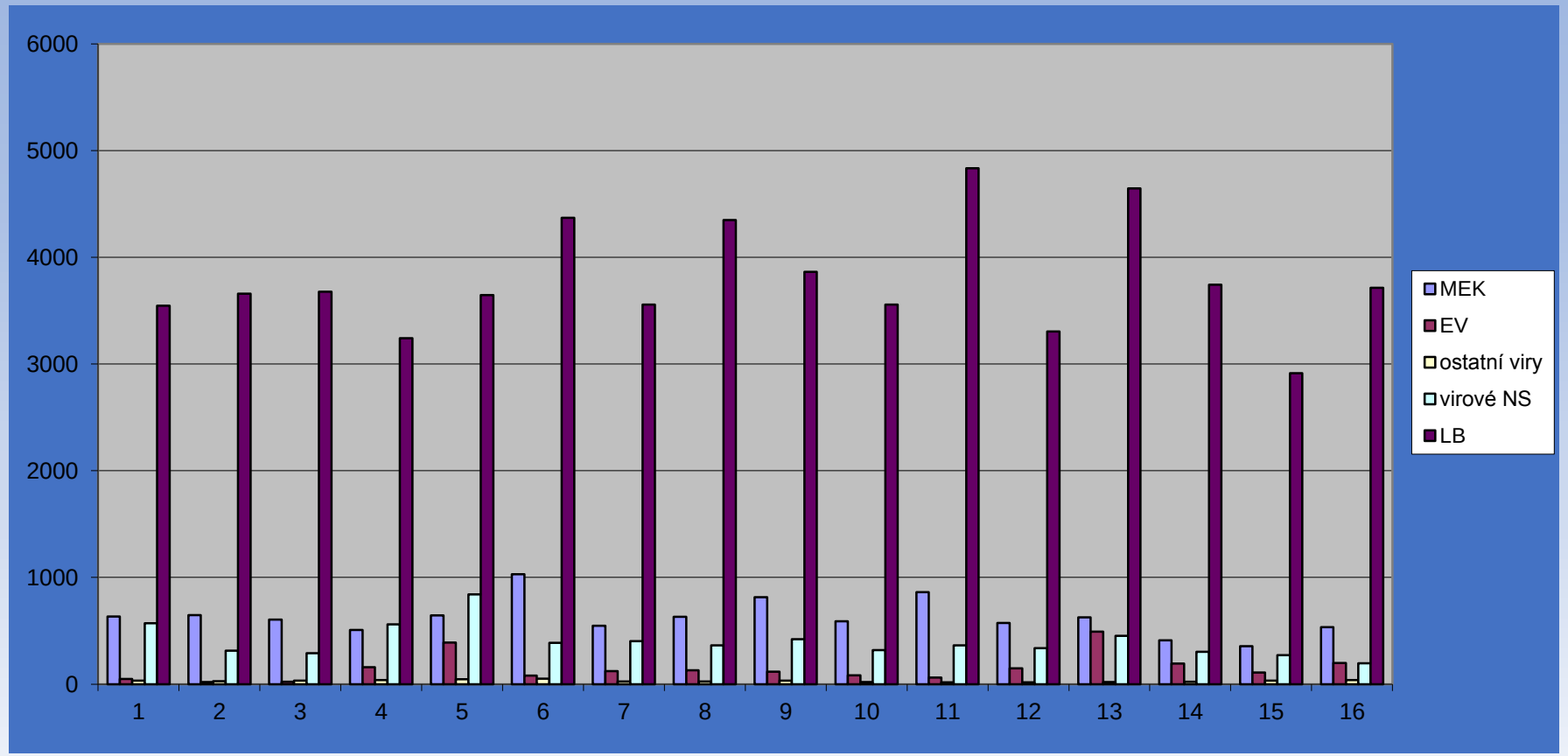




Listerie nezměnila své vlastnosti, citlivá na Ampi, PEN, MEM, COT

Aseptické meningitidy a encefalitidy

Aseptické záněty CNS v ČR

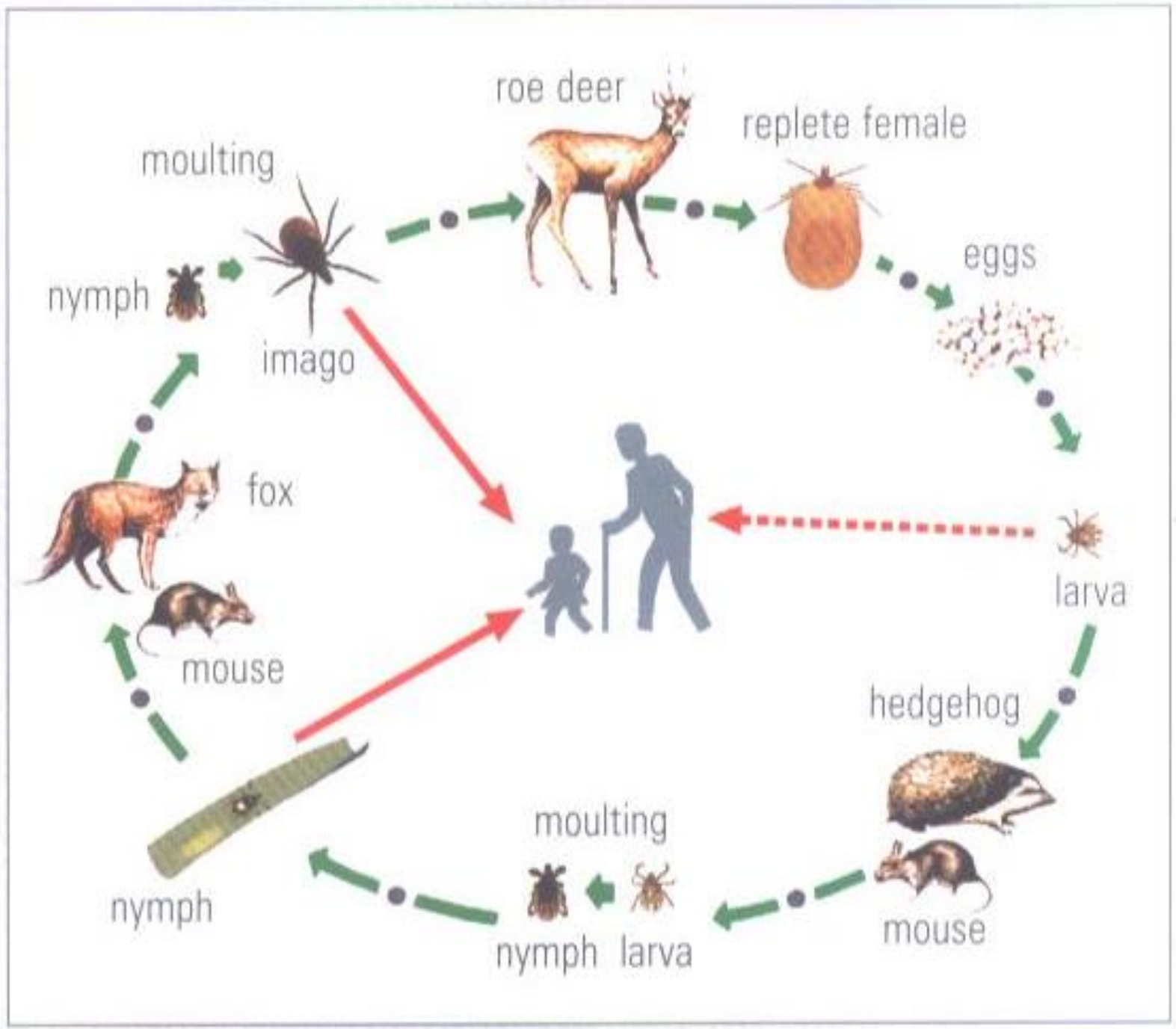


- Larva (0,6-1mm)
- Nymfa (1-2mm)
- Dospělý samec (2,5mm)
- Dospělá samice 3-4mm (imago)

1000-5000 vajíček

Během sání zvětší objem 10-200x

V endemické oblasti nakaženo 1-2% klíšťat


roe deer
replete female
moulting
eggs
nymph
imago
fox
larva
mouse
hedgehog
moulting
nymph
nymph larva
mouse

Infekce přenášené klíšťaty

- Lidská babezióza (*Babesia divergens*)
- Ehrlichióza (*Anaplasma phagocytophila*)
- Tularémie (*Francisella tularensis*)
- Q-horečka (*Coxiella burneti*)
- Klíšťová lymfadenopatie (*Rickettsia slovaca*)
- **Středoevropská klíšťová encefalitida (arbovirus)**
- **Lymeská borelióza (*Borelia burgdorferi* senzu lato)**

Lymská boreióza - klinická manifestace

- **<u>Časná LB</u>**
- ***Stadium časné lokalizované:***
- **-EM**
- ***Stadium časné diseminované*:**
- **EM multifok.**
- **Boreliový lymfocytom**
- **Akutní neuroborelióza**
- **Lymská artritida**
- **Lymská karditida**

- **<u>Pozdní LB</u>**
- **Akrodermatitis chronica atroficans**
- **Pozdní neuroborelióza**

•*Stadium časné lokalizované:*

Erytema migrans

- **IKD dny až týdny po nákaze 7-14 (3-30)**
- **Klíště v anamnéze není podmínkou**
- **Časový dostup od přisátí klíštěte delší než 36 hodin**

- **Dif.dg.erysipel, flegmóna, kožní mykóza, erytema anulare, erytema nodosum, kontaktní dermatitida, nespec. reakce po přisátí klíštěte**

Větší než 5 cm

Stadium časné lokalizované:

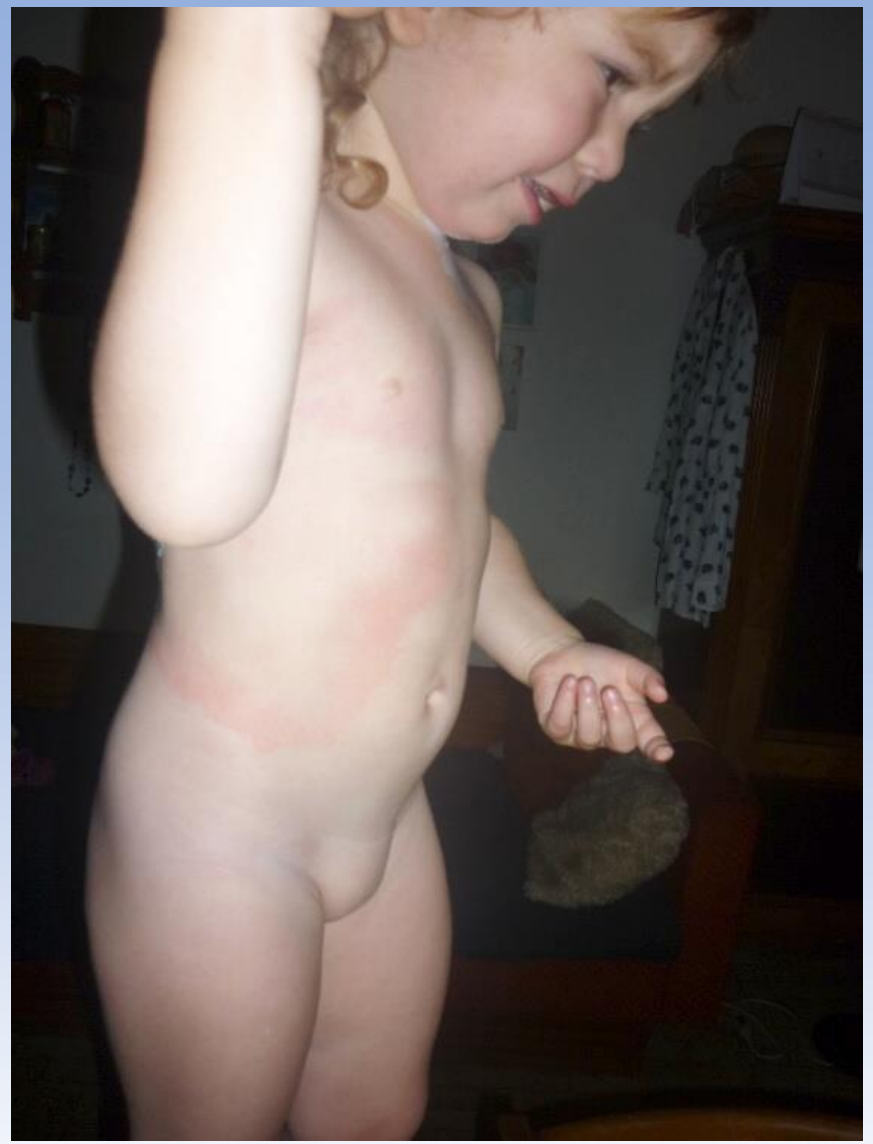
Diagnostika EM

- **<u>Klinická</u>**

Větší než 5 cm, navalitější okraje a centr. výbled
Celkové příznaky !!!

Odběry pouze u nejasných stavů

- **(0-2 týdny)**
- **Pokud příznaky trvají a antibiotiky neléčený pacient zůstává séronegativní je dg. LB velmi nepravděpodobná**



Léčba EM – první volba

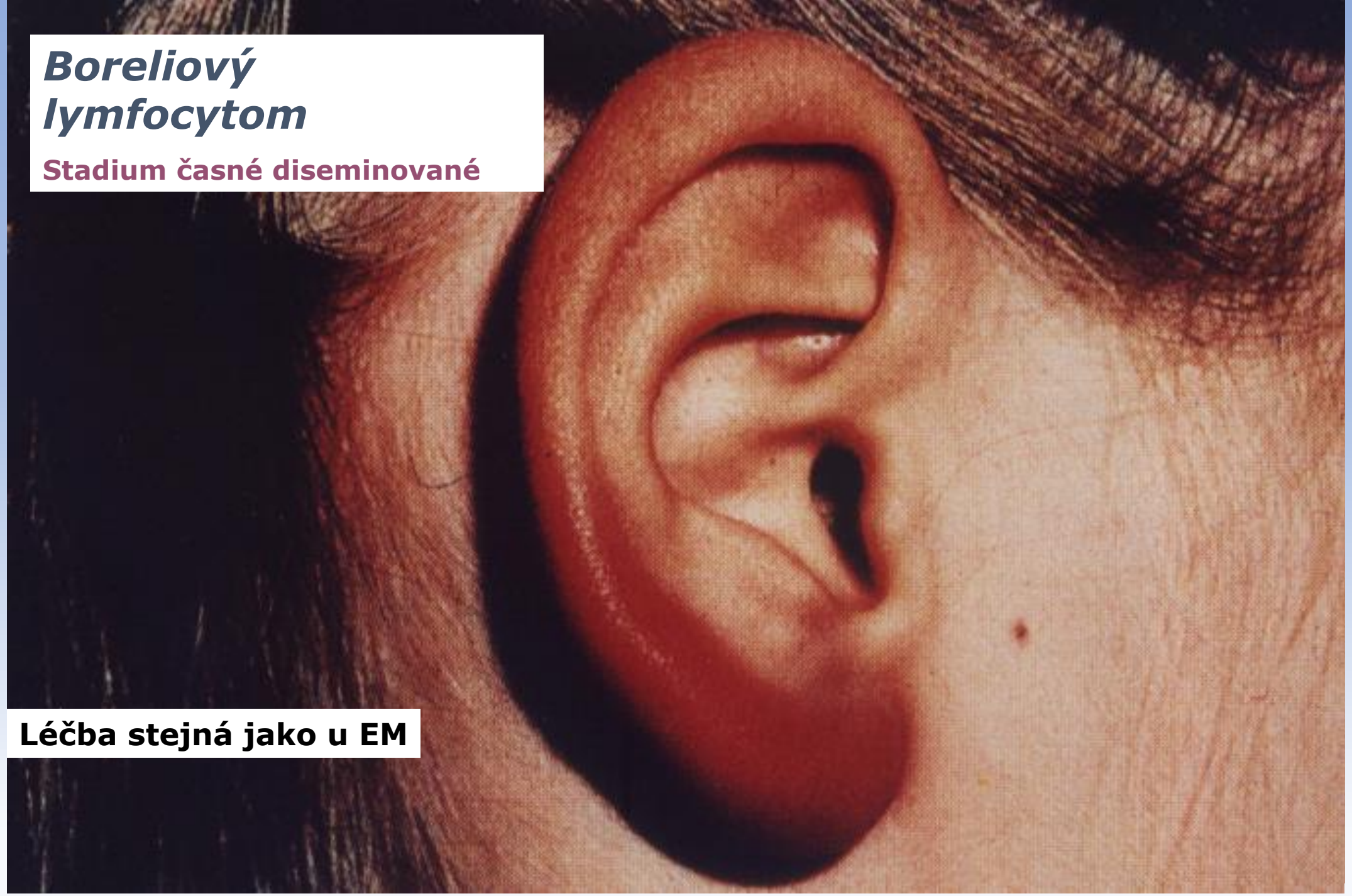
- Doxycyklin 100mg 2 x denně (a 12 h.) 14 dnů
- U dětí nad 8 let 4mg/kg nejvýše 100 mg na dávku
- Amoxycylin 500mg a 8 hodin (50mg/kg a den ve 3dd, ne více než 500 mg/dávka)
- Cefuroxim axetil 500mg a 12 hodin (30mg/kg/den ve 2dd.)
- phenoxymethylpenicillin 1-1,5 mil. j. třikrát denně (po 8 hod),
- u dětí 0,1 mil. j./kg a den.

Léčba EM-druhá volba

- **Makrolidová antibiotika** jsou méně účinná v léčbě LB, pouze při kontraindikaci, alergii či intoleranci léků první volby:
- **azitromycin** 500 mg jednou denně, po 5 dnů, u dětí 10 mg/kg a den, nejvýše 500mg denně, první den dvojnásobná dávka
- **claritromycin** 500 mg dvakrát denně, po 14 dnů, u dětí 7,5 mg/kg a den, nejvýše 500mg na dávku.

Erytema migrans multiforme

Léčba stejná jako u EM



Boreliový lymfocytom

Stadium časné diseminované

Léčba stejná jako u EM

Akutní neuroborelióza

- **Kraniální neuritida (n.VII i jiné hlavové nervy)**
- **Aseptická meningitida**
- **Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom**

Léčba akutní neuroboreliózy

- **ceftriaxon** 2 g jednou denně, u dětí 50 – 75 mg/kg a den, nejvýše 2 g denně,
- **cefotaxim** 2 g třikrát denně, u dětí 150 – 200 mg/kg a den, nejvýše 6 g denně,
- **penicilin G** 5 mil. j. čtyřikrát denně, u dětí 200.000 – 400.000 j./kg a den (nevýhodou je bolestivost a vyšší výskyt flebitid při aplikaci do periferní žíly a kratší dávkovací interval).

Diagnostika neuroboreliózy

- **<u>Mozkomíšní mok- nutný k diagnostice</u>**
- Vyšetření protilátek v séru a v likvoru a průkaz intratékální produkce protilátek (HEB)
- Typická lymfocytární pleiocytóza stovky až tisíce lymfocytů
- bílkovina vyšší, často >1000mg/l
- cukry a chloridy v normě
- laktát v normě

- LB jako izolovaná paréza n.VII s pozitivním likvorovým nálezem je u dětí relativně častá
- Lumbální punkci je vhodné provést u všech pacientů s parézou lícního nervu a podezřením na neuroborreliózu: v případě normálního likvorového nálezu se použije léčebné schéma jako u erythema migrans.

Lymeská artritida

- **Artralgie, migrující artritidy**
- **má u časné LB spíše charakter migrujících artralgií a myalgií než zjevné artritidy či myozitidy.**
- **Pozdní kloubní projevy**
- **…..mono- či oligoartikulární**
- **…..intermitentní a migrující**
- **…..asymetrické**
- **…..postihující velké klouby**

Diagnostika

- **anamnestický údaj o přisátí klíštěte, pobytu v přírodě či prodělané časné LB**
- **Vyšetření synoviální tekutiny ukáže mírný zánět s převahou granulocytů. U většiny pacientů prokážeme přítomnost protilátek proti boreliovým antigenům v séru, velmi cenný je nález těchto protilátek v kloubním punktátu.**
- **Vždy je nutné vyloučit v diferenciální diagnóze jiné kloubní onemocnění**.

Léčba

- **Terapie lymeské artritidy: p.o.jako u erythema migrans, pouze délka podávání se prodlužuje na 28 dnů.**
- **U pacientů s trvajícími či rekurentními otoky kloubů po absolvované první kůře se doporučuje buď další čtyřtýdenní léčba orálním antibiotikem, nebo 2 - 4 týdenní kůra ceftriaxonem či cefotaximem.**
- **Před zahájením další léčebné kůry by mělo uplynout několik měsíců, protože zánět ustupuje po léčbě jen zvolna a efekt terapie by měl být posuzován s dostatečným odstupem.**

Pozdní neuroborelióza

- **Chronická progresivní encefalomyelitida** se projevuje organickým psychosyndromem až demencí a ložiskovým neurologickým postižením - centrálními parézami a mozečkovými příznaky.
- Dif. dg. RS (malá buněčnost, OB nejsou naměřeny proti LB, MRI shodný nález)

Málo časté formy LB

- **Chronická polyradikulitida a polyneuritida -** asymetrické parestézie, bolesti, parézy a poruchy čití v kořenových oblastech a na distálních částech končetin, případně v místech dříve přítomného erytému či přisátí klíštěte. Často provázejí akrodermatitidu.
- **Lymeská encefalopatie -** poruchy paměti, spánku, labilita nálad, deprese, únavnost. Současně lze prokázat intrathékální syntézu borreliových protilátek a změny signálu při magnetické rezonanci mozku.
- i.v. léčba ceftriaxonem či cefotaximem po 2 – 4 týdny se doporučuje jak při postižení centrálního, tak i periferního nervového systému. Ke zlepšení dochází po léčbě jen zvolna a nemusí být úplné. Opakované kůry se nepodávají, pokud nedojde k relapsu se zhoršením objektivního neurologického nálezu.

Acrodermatitis chronica atrophicans

- **mnoho let po přisátí klíštěte a borreliové infekci. Kožní projevy převážně na extenzorové straně akrálních částí končetin jsou v časném zánětlivém stadiu lividně červené s prosáknutím a těstovitou konzistencí, v pozdní atrofické fázi se kůže po letech stává tence vrásčitou a připomíná cigaretový papír s leskle modročerveným zbarvením.**
- **terapie 21 dnů stejnými antibiotiky a ve stejných dávkách jako u erythema migrans. Opakování léčby není přínosné. Zánět se po antibiotické terapii zhojí, ale atrofie zůstane, kolagenní vlákna jsou zničena.**

Lymeská karditida

- Dysrytmie (AV blok I-III)
- Myokarditida
- Perikarditida

Léčba stejná jako u neuroboreliózy

Lymeská borrelióza a těhotenství

- Borrelie mohou proniknout transplacentárně, ale nepříznivé účinky na plod nebyly prokázány. Nepronikají do mateřského mléka. Profylaxe LB po přisátí klíštěte není ani v těhotenství doporučena. Doporučení pro léčbu LB u gravidních žen se neliší od postupů mimo těhotenství s výjimkou kontraindikace použití doxycyklinu.

Lymeská borelióza diagnostika

- ***Lokalizované formy (1.stadium)***
- **netvoří protilátky**
- **léčíme na základě typické kliniky**

- ***Diseminované formy (2.stadium)***
- **ELISA kvantitativní**
- **(Western Blot kvalitativní)**
- **přímý průkaz (světelný mikroskop-barvení v zástinu nebo po barvení, ELMI, PCR, kultivace modifikované Kellyho medium)**
- **protilátky v séru a intratékální produkce u neuroforem**

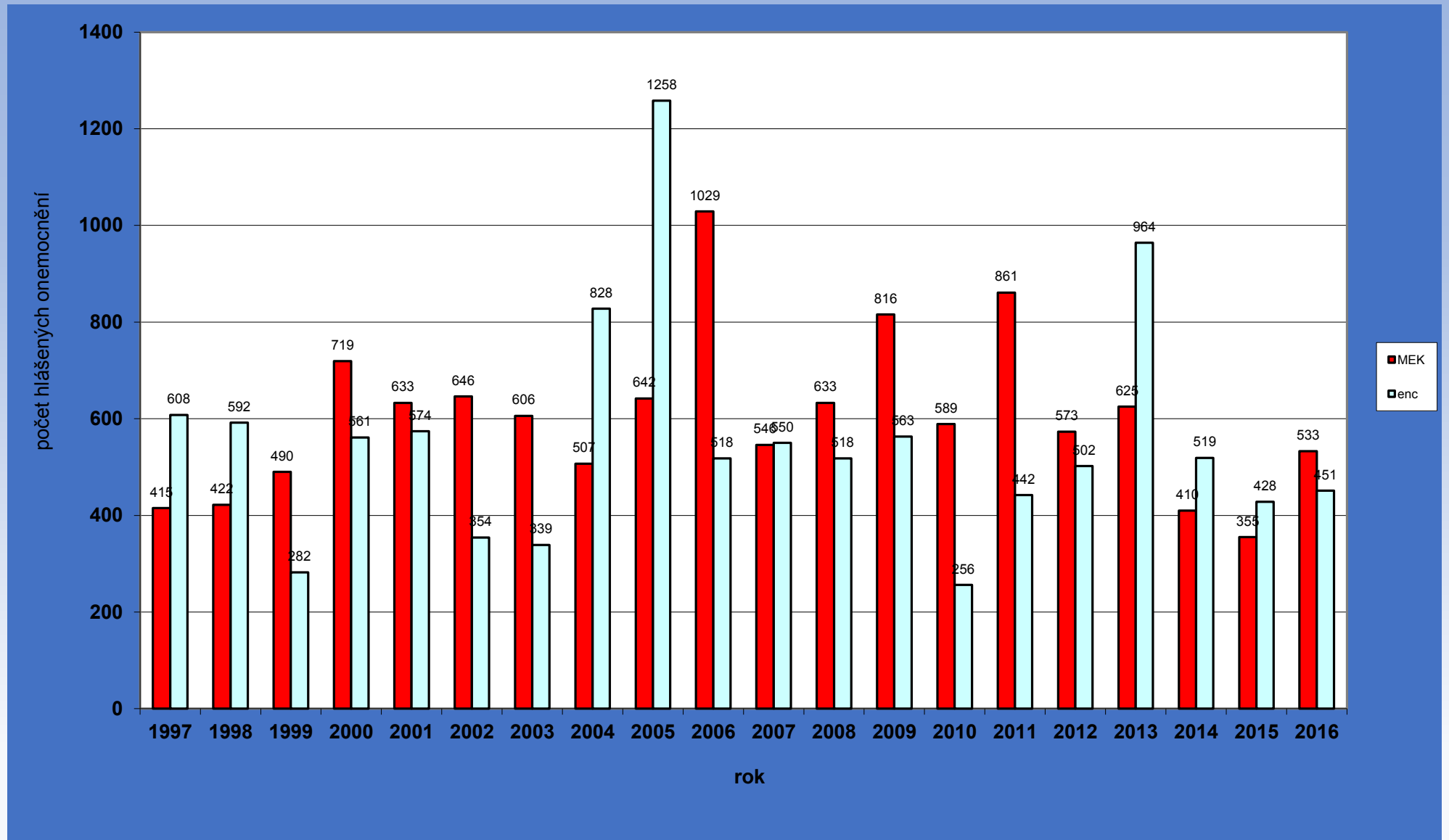
Chyby v interpretaci

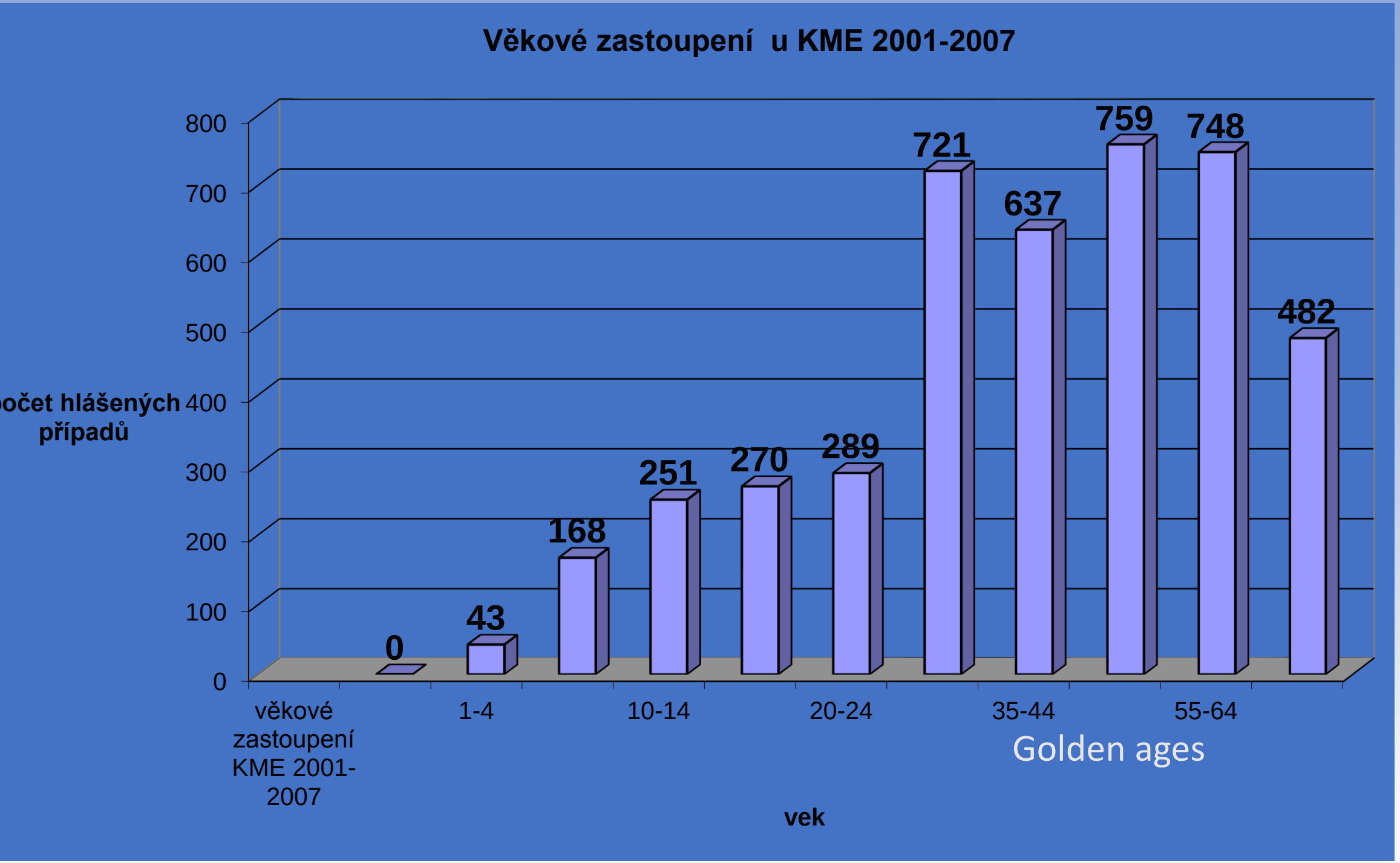
- ***Falešná pozitivita*.**
- *** laboratorní chyba**
- *** jiná spirochétová infekce (leptospiry, lues)**
- *** spirochéty jakou součást ústní flóry**
- *** interference testu s RF, ANA**
- *** polyklonální aktivace B ly (RA,SLE,sklerodermie, EBV)**
- *** 5-10% zdravých osob**

- ***Falešná negativita***
- *** laboratorní chyba**
- *** časné stadium (i u neuroforem)**
- *** pozdní sérokonverze**
- *** časné podání antibiotik**
- *** sekvestrace Ab v imunokomplexech**
- *** gravidita**

Klíšťová encefalitida

Incidence MEK a ostatních encefalitid v ČR




Věkové zastoupení u KME 2001-2007
počet hlášených případů
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
43
168
251
270
289
721
637
759
748
482
věkové zastoupení KME 2001-2007
1-4
10-14
20-24
35-44
55-64
Golden ages
vek

Přenos

- **Klíště**
- **Ixodes ricinus**

- **Syrové mléko (ovce, kozy)**

Inkubační doba 3-30 dní (14dní)

- **1. Fáze**-nespecifická
- chřipkovité příznaky:
- bolesti v kloubech, svalech, nevelké bolesti hlavy, horečka
- **1- 5 dní**
- intervalární období 2-7 dní (období klidu)

- **2. Fáze** - postižení CNS
- kruté bolesti hlavy, zvracení, poruchy vědomí, hlavně lethargie, světloplachost, poruchy spánku, třesy, horečka
- **1-2 týdny**
- (u encefalomyelitické f. 3-5 týdnů, u bulbární f. několik týdnů

Klinické formy

- **Asymptomatický průběh**
- **chřipkovitý průběh (proběhne jen 1. fáze)**

- **a) meningitida - hlavně u dětí - lehčí průběh**
- **b) encefalitida - hlavně u dospělých**
- **c)encefalomyelitida (chabá obrna většinou jedné z horních končetin)**
- **d) bulbární forma (postižení kmene) smrtnost 0.5-1%**

Diagnostika

- **Průkaz protilátek (ELISA) v séru**
- **IgM**
- **IgG**
- **Přímý průkaz viru (PCR) již v době onemocnění nelze**
- **Detekovat protilátky v likvoru nemá cenu**

Léčba

- **Pouze symptomatická, nemáme kauzální protivirový lék**
- **léky proti teplotě, bolesti, infuzní léčba s léky odstraňujícími otok mozku, u nejtěžších forem podpora životních funkcí- UPV**
- **U vzniklých obrn rehabilitace**

Prognóza

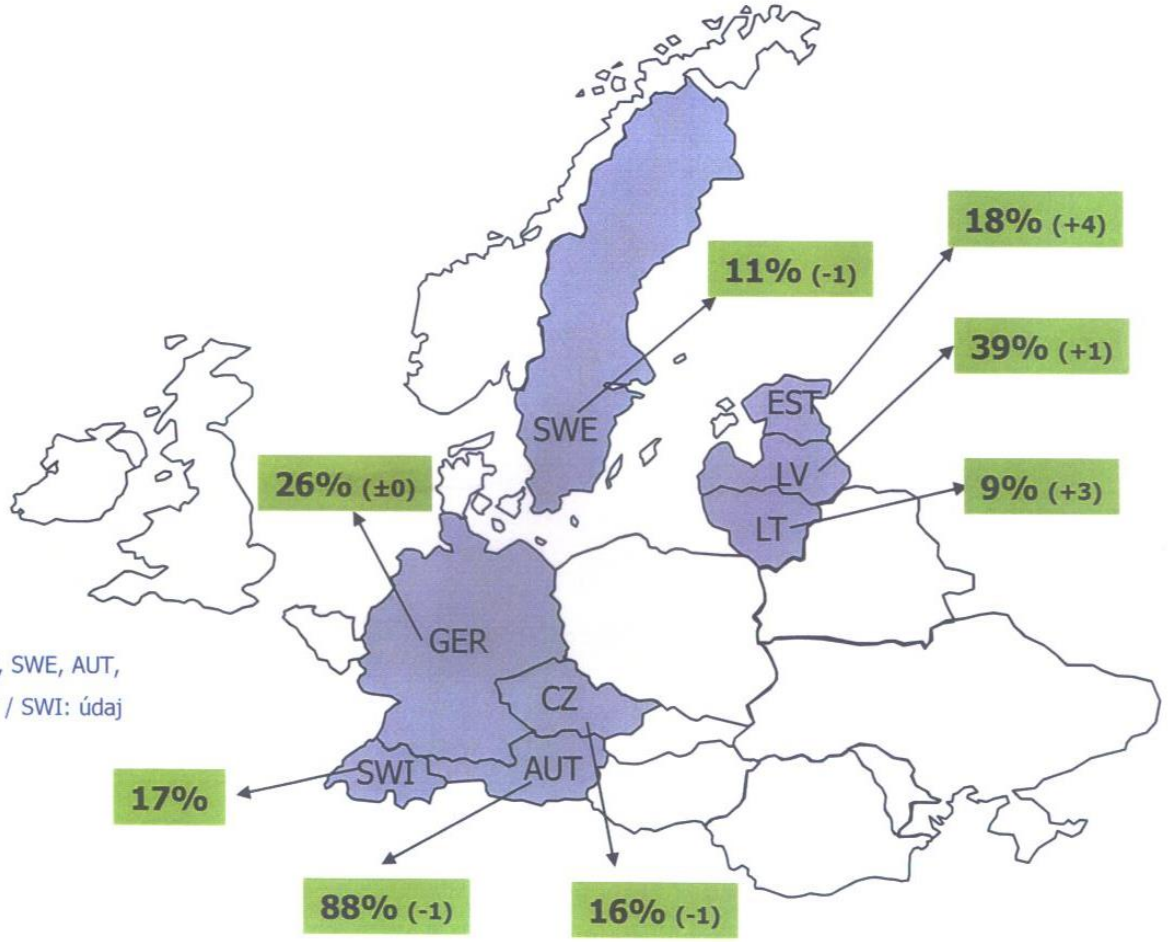
- **Výborná u meningitických forem vyskytujících se převážně u dětí**
- **dobrá u dospělých, ale dlouhá rekonvalescence a často obtíže i rok po akutní fázi (bolesti hlavy, poruchy soustředění, závratě, únava, epileptické záchvaty a pod.)**
- **obrny jsou doživotní (5-10%)**

Prevence a profylaxe

- **Zabránit přisátí klíštěte**

- **Očkování**
- **inaktivovaná vakcína**
- **režimy**
- **0……..1-3m……..9-12m.**
- **0…….2t…….9-12m.**

KLÍŠTOVÁ ENCEFALITIDA – PROOČKOVANOST 2009

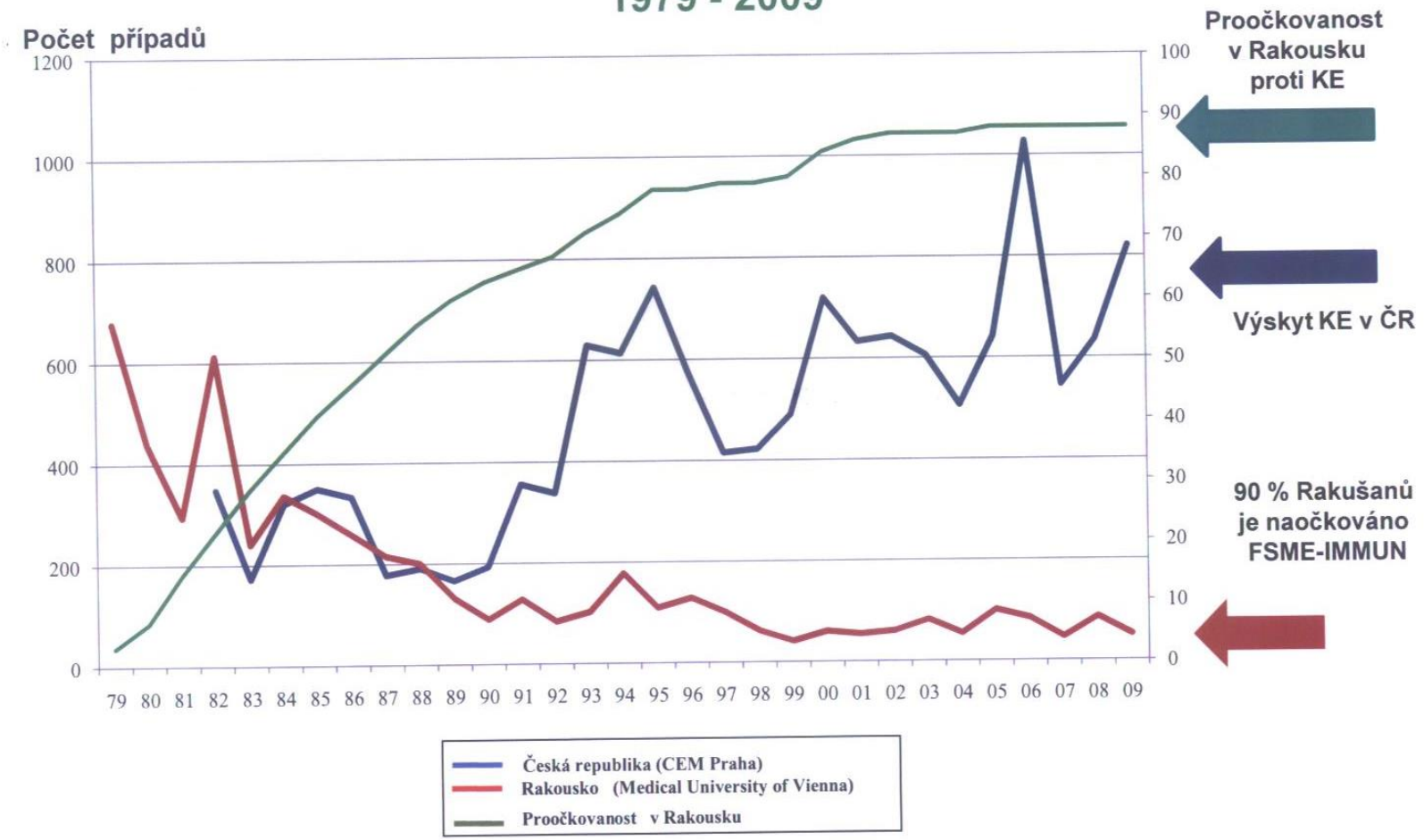


(+/- odchylky od r. 2007 v CZ, SWE, AUT, GER / od r. 2006: EST, LV, LT / SWI: údaj za 2007)

GFK – marketingový průzkum 2009

KLÍŠŤOVÁ ENCEFALITIDA V RAKOUSKU A V ČR

1979 - 2009



F.X.HEINZ - Prezentováno na Expertní skupině pro TBE (12th ISW-TBE) 29.1.2010

Ostatní aseptické meningitidy

Enteroviry –myo a neurotropní

- Echo
- Coxsackie A
- Coxsackie B
- EV
- Respirační cesta
- Vylučování stolicí- voda, nízký hyg.standard
- Moře – vylučují je i mořští živočichové
- sezónnost u nás – léto… podzim
- V tropech celoročně

Klinický obraz

- Aseptické meningitidy (5% encefalitidy)
- Letní chřipka
- Bronholmská nemoc (pleurodynie)
- Herpangina
- Nemoc rukou, nohou a úst
- Horečnaté exanthémy
- Myokarditidy, perikarditidy, myositidy
- Akutní hemoragická konjunktivitida EV 70, CA24
- Třídenní průjmy
- Vztah k IDDM

Diagnostika

- Izolace viru
- PCR
- Serologie – zkřížené titry – 2 odběry nutné

Léčba a následky

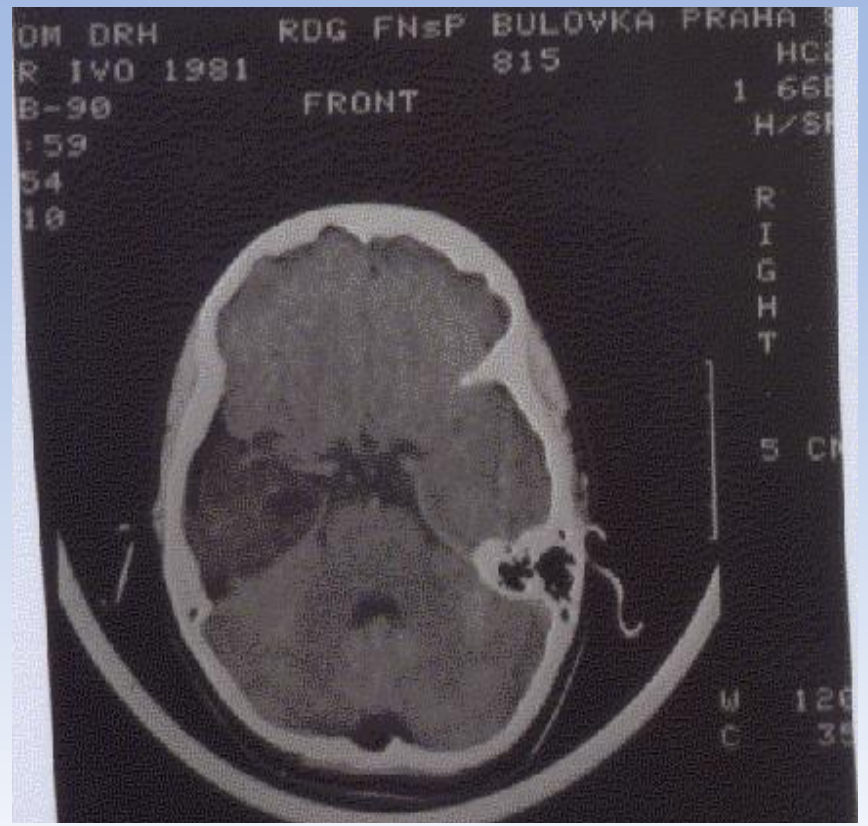
- Pouze symptomatická

- Polio –like disease EV 71 – trvalé chabé parézy
- Ostatní EV méně závažný průběh než poliomyelitida
-
- Dilatační kardiomyopatie

Fokální zánětlivé procesy CNS

- **Herpetické viry (HVH 1)**
- **Enteroviry**
- **Chřipka**
- **Toxoplasmóza (AIDS)**

Hemoragická nekrotizující encefalitida (HVH typ 1)



HVH encefalitida (hemoragická nekrotizující)

- **Horečnatý stav, častá afazie či transitorní ložiskové příznaky, křeče, kvantitativní i kvalitativní poruchy vědomí**
- **Likvorový nález: negativní, erytrocyty, malá lymfomonocytární pleiocytóza, B,C:N**
- **CT neg. Do 5. dne, MRI s patol.nálezem již od 2.dne**
- **PCR v likvoru a zahájit léčbu do výsledku**
- **ACV 10 mg/kg/dávku každých 8 hodin**
- **Zásada: nemůžete-li vyloučit herpetickou etiologii vždy podat ACV**

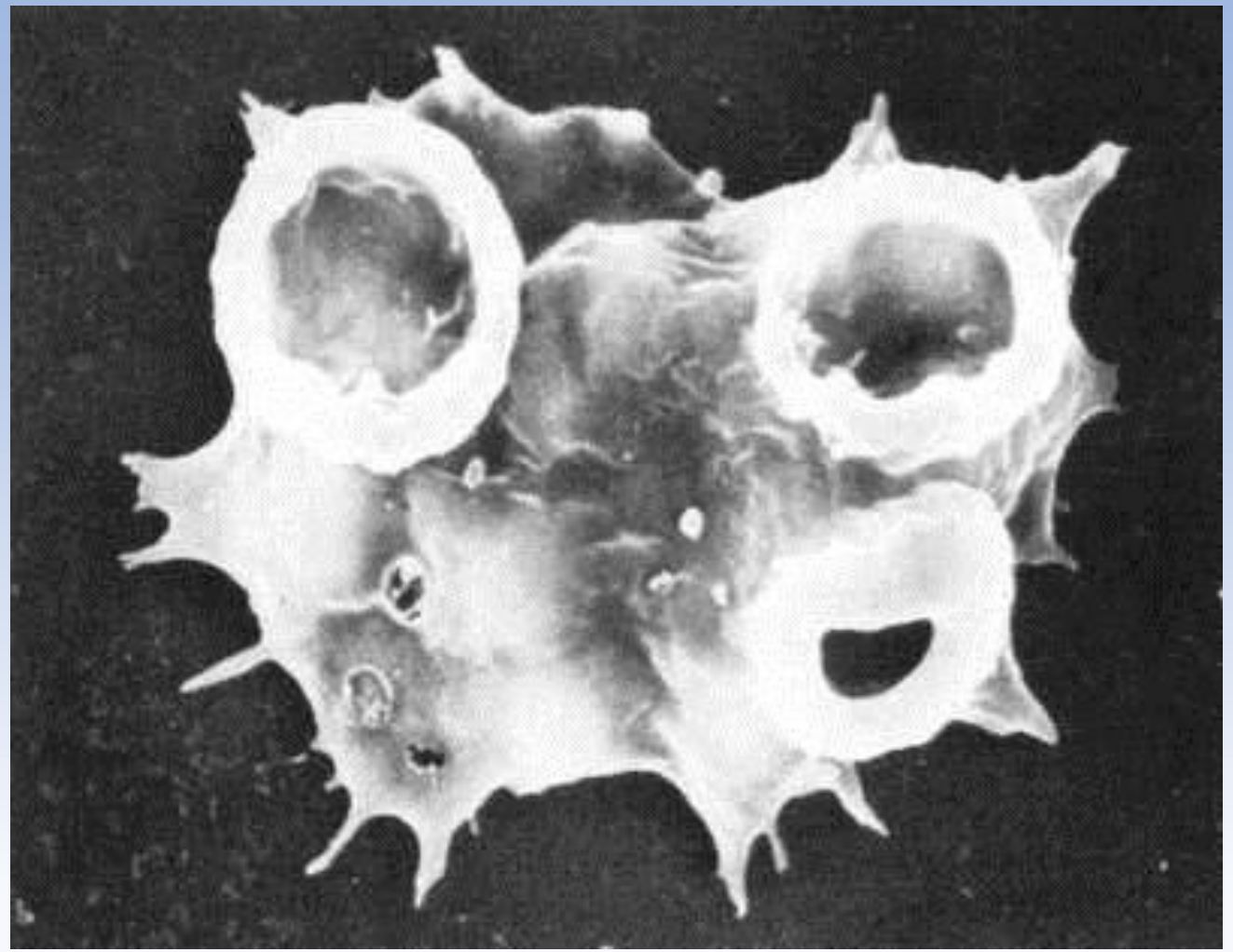
Léčba virových zánětů CNS

- **Symptomatická u EV, KME, chřipkové encefalitidy**
- **Antiedematózní, analgetická, antipyretická**
- **Manitol, kortikoidy**
- **Kausální u HVH encefalitid**

Mozková toxoplasmóza

- **Imituje absces – velmi dobře reaguje na antiparazitární léčbu**

Naegleria fowleri- PAE



Děkuji za pozornost