

# Difterie, aktuální informace, prevence

MUDR. KATEŘINA FABIÁNOVÁ, PH.D.  
STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV



## Na začátek dotazník 😊

- Jste očkovaní proti záškrtu?
- Víte, kdy to bylo?
- Setkali jste se někdy osobně s pacientem se záškrtem?
- Věděli byste přesně, jak postupovat při podezření na záškrť?
- Víte, co je to DAT a kde a kdy žádat o DAT?

## Záškrt?!

Infekční onemocnění známé už jen z učebnic...?

**Difterie,  
záškrt, diphtheria, El garrotillo, the gullet disease,  
the Strangling Angel**

# Dávná historie nebo aktuální situace?

A 12-year-old Muslim male complained of low-grade fever and gradually progressive sore throat, along with dysphagia and gradually increasing swelling in the neck, leading to "bull-neck" formation for the last 10 days



Dr. Swapan Samanta and Dr. Malay Acharyya, India  
Case Study: Faucial Diphtheria Complicated with Myocarditis and Cardiac Failure

Dr. František Patočka, dr. Václav Šebek

Ranná a puerperální difterie.



Diphtheria (Toxin)

Thick dirty  
white/grey/green/black coating



"Bull Neck"



- <https://www.medical-actu.com/en/lesson/pneumonology/diphtheria>
- <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=1941>
- <http://mikrobiologie.lf3.cuni.cz/ustavy/mikrobiologie/patocka/37.htm>



## Původce záškrtu – korynebakterie produkující toxin

- *Corynebacterium diphtheriae*

- ✓ nejčastější
- ✓ mezilidský přenos

- *C. ulcerans*

- ✓ 1926, izolace z léze u člověka (Gilbert, Stewart)
- ✓ Skot - mastitidy, nepasterizované mléčné výrobky
- ✓ Psi,...

- *C. pseudotuberculosis*

- ✓ Zvířata, zejména skot, koně...

G+ tyčinky, aerobní nebo fakultativně aerobní, nesporující, neponybné, tvorba toxinu,

Obvykle tvoří skupiny "V", "palisády" nebo „čínské písmo“ – rozsypaný čaj...

**Odolná vůči zevním vlivům, v prachu, zaschlé pabláně nebo v hlenu vydrží plně virulentní i několik týdnů**

Ulcerativní lymfangitida a typický hrudní absces



<http://www.aaep.org/custdocs/PigeonFeverGuidelines52713.pdf>

## Produkce toxinu

- *C.d.* není invazivní, neproniká do oběhu
- Záškrt vzniká pouze, když kmen *C.d.* produkuje toxin
- Toxin je produkován pouze v případě, že je kmen *C.d.* napaden lysogenním bakteriofágem (beta fágem) – lysogenní konverze
- Toxický kmen nese část nebo celý toxigenní gen a ten může nebo nemusí být exprimován – exprese a regulace genu závislá na koncentraci železa v prostředí, nízká koncentrace inaktivuje represor, který normálně tlumí expresi tox genu
- I netoxigenní kmen se může stát toxigenním po expozici lysátu 2 jiných netoxických kmenů!

Přítomnost netoxigenních kmenů v populaci - reálné nebezpečí konverze netoxigenních kmenů v toxigenní!!!

**Důležitá stálá kontrola onemocnění!**  
**Surveillance a očkování!**



# Difterie, krátké připomenutí z učebnic...

## Výskyt:

- ✓ historicky epidemie každých 10 let
- ✓ v chladnějších měsících roku, v tropech se sezónní trendy smazávají
- ✓ primárně neočkované děti do 15 měsíců věku, dospělí v populaci s nízkou proočkovaností
- ✓ vlivy: vyvanutí imunity, bezdůvodné kontraindikace očkování, zhoršení socioekonomických podmínek, 1990 – 1995: Rusko, postsovětské země, Mongolsko

## Přenos:

- ✓ kapénkami nebo kontaktem s kontaminovanými předměty, nepasterizované mléčné produkty

## Zdroj:

- ✓ nemocné osoby
- ✓ zdraví bacilonosiči
- ✓ zvíře

**Inkubační doba:** 2 – 5 dnů (1 – 10)

**Období nakažlivosti:** od konce inkubační doby, po celou dobu nemoci, obvykle 14 dnů, zřídka déle než 1 měsíc (2-6 týdnů bez atb terapie); nosič až 6 měsíců i déle

# Difterie, krátké připomenutí z učebnic II. ...

## Nosičství:

- ✓ až 5 % v oblastech výskytu onemocnění
- ✓ nasální nosičství trvá déle než pharyngeální

## Smrtnost:

- ✓ 5 – 10 %
- ✓ děti < 5 let a osoby > 40 let až 20 %

## Riziko:

- ✓ neočkovaní
- ✓ přelidněnost, špatné hygienické podmínky
- ✓ imunosuprimovaní, osoby s neutropenií
- ✓ lidé s umělými náhradami (chlopně, shunty, katetry atd.)

**D. toxin působí patologicky na tkáně a orgány, zejména na srdce (myokarditidy)  
a na periferní a kraniální nervy (ochabnutí až postdifterická paralýza)**

## Difterie, krátké připomenutí z učebnic III. ...

- **C. d. není primárně invazivní bakterií**
- Množení agens v epiteliích primárně tonzil, hltanu a hrtanu – lokální povrchové léze
- **Zánět a vznik pablány se zánětlivým lemem** – důsledek působení DT - bakterie, lymfocyty, plasmatické buňky, fibrin, odumřelé buňky
- **Typické pro záškrt: pablány pevně lpí ke sliznici, po odtrhnutí krvácejí**
- Pablána může způsobit respirační obstrukci, smrt udušením
- **Patogenita způsobená exotoxinem**

## Klinické formy difterie

- Difterie hrdla (diphtheria faucium)
- Záškrt mandlí, faryngeální
- Maligní
- Laryngeální
- Nosní
- Kožní
- Ušní
- Oční
- Genitální – vulva, vagina, prepucium
- V ráně - ranná difterie – novorozenci (epitelizující se pupek), rodičky (genitál)...



Collum caesari u pacientky  
s maligní diftérií z 50. let 20. století  
<http://www.infekce.cz/pracpraha2.htm>

## Faryngeální forma difterie

- Nejčastější
- Začíná pozvolna - malátnost, bolesti v krku, mírné teploty
- Mandle zduřelé, zarudlé, bez povlaku, sklovitý povrch
- Další den - tonsily se žlutavými povlaky, pevně lpí ke spodině
- Zvětšení podčelistních uzlin
- V této fázi benigní, rychle reaguje na atb

## Maligní forma difterie

- přechod z neléčené faryngeální formy
- šíření pablán na patrové oblouky, měkké patro, uvulu a do laryngu
- šedé až nazelenalé pablány s nekrotizacemi
- dyspnoe, nasládlý zápach
- Stoupá teplota, potíže s polykáním, paréza měkkého patra
- Periglandulární edém - collum caesari, krup,
- 30 % poškození myokardu

## Laryngeální forma difterie

- Difterický krup
- Začátek jako laryngitida virové etiologie - štěkavý kašel, chrapot, úzkost, stridor
- Šíření pablán do dýchacích cest
- Tracheostomie
- Hrozí udušení

## Nosní forma difterie

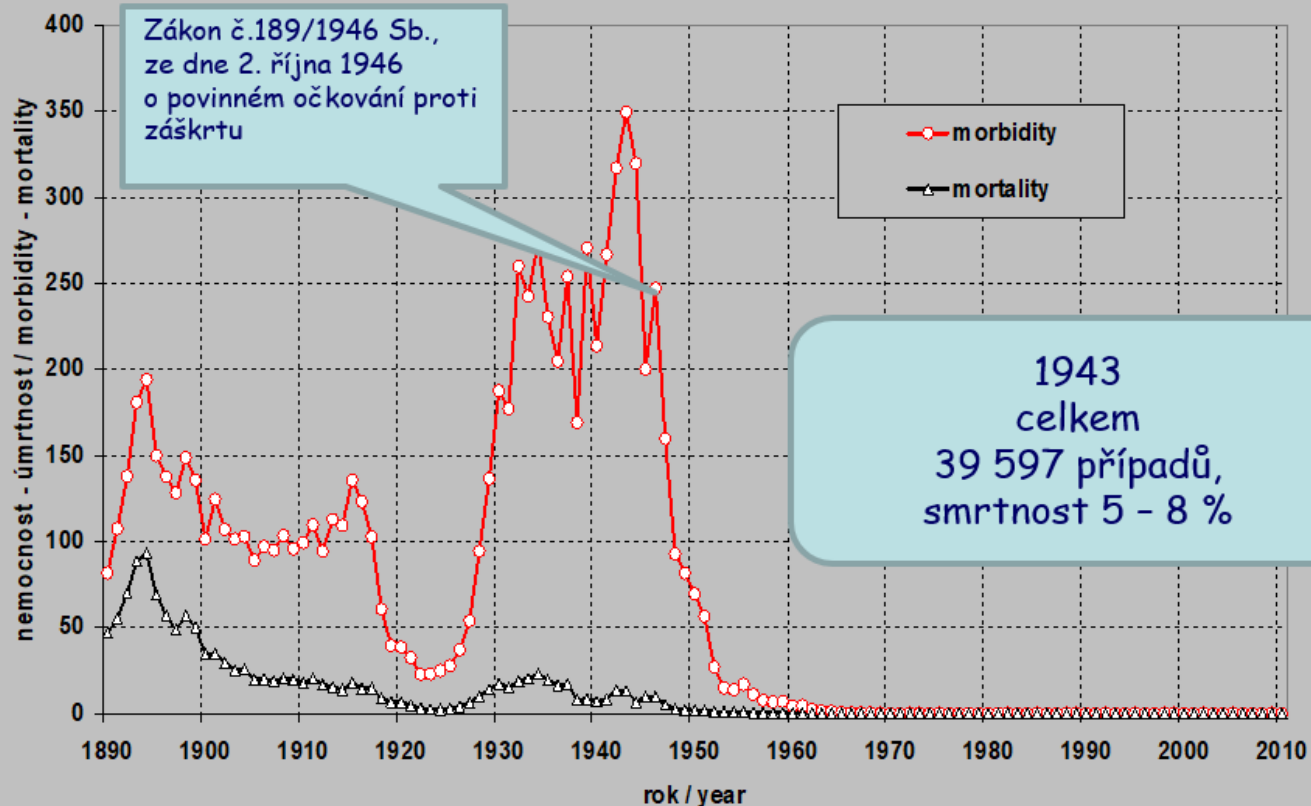
- Lehčí onemocnění
- Krvavá nebo hnisavá sekrece
- Pablány v nosní sliznici
- Vysoká nakažlivost
- *Generál Rommel?*

## Kožní/ranná forma difterie

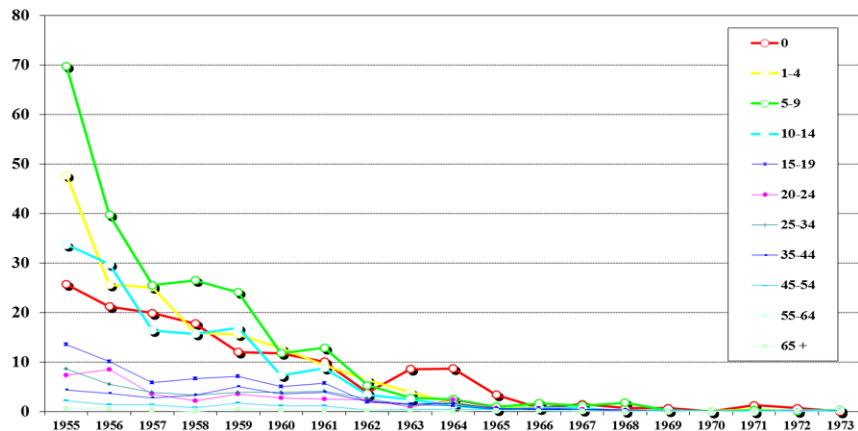
- Mnoho variant projevů
- Forma povrchní a hluboká
  - Povrchní: ekzematoidní až impetiginózní charakter, vznik nejčastěji v kožních rýhách, průběh chronický, ale benigní
  - Hluboká: začíná jako ostře ohraničený vřed, pod špekovitě vyhlížející spodinou se vyvíjí nekróza, horečky, alterace celkového stavu, zdlouhavý průběh
  - Vzácně - rozšíření do hloubky a do plochy - těžká flegmonózní nebo gangrenózní forma, smrt (válečná poranění)

# Historie a aktuální situace v ČR

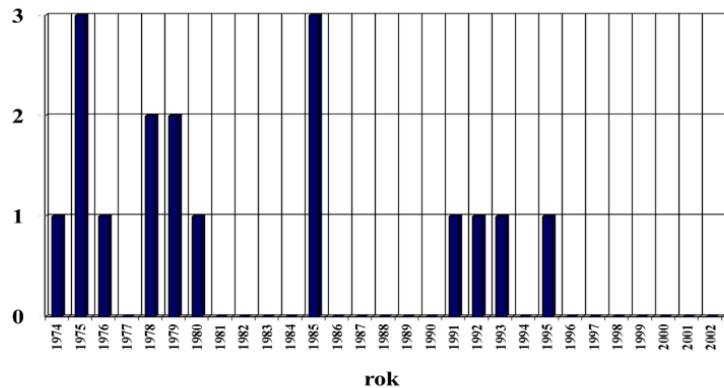
Záškrt, České země, 1890-2010, nemocnost a úmrtnost na 100 000 obyvatel  
Diphtheria, Czech Lands, 1890-2010, morbidity and mortality per 100 000 population



Záškrt, Česká republika, 1955-1973,  
nemocnost podle věkových skupin na 100 000 obyvatel (EpiDat)



Poslední případ difterie byl hlášen v roce 1995



## ČR, Sérologické přehledy 2001 - difterie

Hraniční hladina protilátek 0,01 IU/ml

- věková skupina 1 - 49 let: 99 - 100 %
- věková skupina 45 - 49 let (základní očkování, 2x přeočkování): 99 %
- **věková skupina 50 - 64 let: 83 - 88 %!**

**Sérologické přehledy 2001:** antidifterická imunita české populace byla na dobré úrovni u osob do 50 let věku; situace se však za posledních 20 let mohla změnit...

**Výsledky mezinárodní studie v evropských zemích** (G. Berbers, 2021): významný nedostatek protilátek proti záškrtu a pertusi v dospělé populaci ve většině hodnocených zemí jako následek poklesu postvakcinační imunity.

## Rok 2022 – 1. případ záškrtu od roku 1995

- Květen 2022: NRL pro pertusi a diftérii SZÚ potvrdila první případ faryngeální formy difterie vyvolané toxin produkující bakterií *Corynebacterium ulcerans* u onkologické pacientky v Kraji Vysočina;
- *C.u.* potvrzeno u psa v rodině
- NRL potvrdila shodu obou vzorků metodou MLST

## Difterie, ČR, 2022-2023\*

- **2022** - 5 případů; věk 33,87,5,9,79 let
- **2023** - 7 případů; věk 24,60,76,9,44,10,75 let
- **2024** - Již 6 případů – věk 50,44,44,41,2,4 let
- **Duben 2024** - vysoce suspektního případ záškrtu - úmrtí, 7. případ klasifikován dle EU case definici jako možný případ, klinický průběh odpovídal difterii včetně pozitivních dvou vyšetření

**Věkové zastoupení odpovídá výsledkům sérologických přehledů z roku 2001; u osob kolem 40.-50. roku dochází k poklesu ochranných protilátek, je třeba booster dávka!**

## Difterie, EU/EHP, 2023

- **hlášeno 170 případů záškrtu**; 130 x *Corynebacterium diphtheriae* a 40 x *Corynebacterium ulcerans*
- ✓ 147x kožní forma onemocnění: Německo (111), Nizozemsko (11), Belgie (7), Česká republika (5), Slovinsko (4), Švédsko (3), Norsko (2), Španělsko (2), Lotyšsko (1) a Slovensko (1)
- ✓ 14x respirační forma onemocnění: Německo (6), Belgie (4), Lotyšsko (2), Česká republika (1) a Nizozemsko (1).  
Dva případy měly kožní a respirační formu současně (Nizozemsko).
- **od roku 2023 do 8. ledna 2024 hlášeny tři úmrtí** – Belgie (1), Německo (1) a Lotyšsko (1).  
2x *C. diphtheriae* (respirační forma), 1x *C. ulcerans* (kožní forma)
- **57x import**: Afghánistán (24), Sýrie (11), Súdán (2), Filipíny (2), Turecko (2), Chorvatsko (1), Etiopie (1), Eritrea (1), Indonésie (1), Irák (1), Pákistán (1), Slovinsko (1) a Thajsko (1) a
- 8x původ importu neznámý; 8x souvislost s importovaným případem;
- 45x nebylo importováno, a u 60x import označen jako neznámý;

V roce 2022 bylo TESSy v EU/EHP hlášeno 359 případů záškrtu, včetně pěti úmrtí.

## Jak postupovat při podezření na záškrť?



## Postup u podezření na difterii

**DOPORUČENÝ POSTUP při výskytu případu  
onemocnění záškrtem (difterií)**

[https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/02/DOPORUCENY\\_POSTUP\\_zas\\_krt\\_verze\\_01\\_2023.pdf](https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/02/DOPORUCENY_POSTUP_zas_krt_verze_01_2023.pdf)

## Postup u podezření na difterii

- **Suspektní pacient s faryngeální formou (tonsily, laryng) nebo rána** → odběr v OOP
- **Vykultivováno korynebakterium?** ANO → Transport do NRL k potvrzení, zda má C. tox gen - metodou PCR do 24 hodin
- **Tox gen přítomen?** ANO → **suspektní difterie**
  - ✓ opatření u kontaktů
  - ✓ terapie
  - ✓ žádost o DAT - koňské antidifterické sérum, účinek je rychlejší než u antibiotik; onemocnění je vyvolané působením toxinu, sérum toxin inaktivuje a působí rychleji!
- **Produkce difterického toxinu?** ANO → potvrzení definitivní diagnózy záškrtu = potvrzený případ

# Terapie

- U onemocnění ve fázi maligní difterie urychleně podat **difterický antitoxin (DAT)**, koňské antidifterické sérum - účinek je rychlejší než u antibiotik;
- DAT v kombinaci s ATB terapií
- Při včasné zahájení terapie **cílená antibiotika**
  - ✓ Z ATB **penicilin** v běžných dávkách,
  - ✓ u závažnějších průběhů **bakteriostatická antibiotika v kombinaci s proteininhibujícími antibiotiky, z linkosamidů např. klindamycin**
  - ✓ *C. diphtheriae* je citlivé i na **ciprofloxacin** nebo **rifampicin**
- Po 48 hodinách od zahájení antibiotické terapie již pacient s diftérií není obvykle nakažlivý
- **K sanaci bacilonosičů makrolidy. Ošetření kontaktů – výtěry, atb profylaxe, výtěr!**

## Kdy podat DAT?

- u případů respiračního záškrtu s laboratorně potvrzeným toxigenním *C. diphtheriae* nebo *C. ulcerans* a u pacienta s podezřením na difterii, který má systémové příznaky a splňuje jeden nebo více z následujících bodů:
- nemá jinou jasně stanovenou diagnózu
- má rychle se zhoršující onemocnění
- v posledních 10 dnech pobyt v zemi, kde je endemický nebo epidemický výskyt difterie
- byl v kontaktu s cestujícím ze zemí s endemickým nebo epidemickým výskytem difterie
- byl nedávno v kontaktu se zvířaty chovanými na produkci mléka,
- nebyl nikdy očkovan nebo nebyl řádně očkovan vakcínou obsahující difterický toxoid

### Žádost o DAT

Toxikologické informační středisko při Klinice pracovního lékařství VFN a 1. LF UK, Na Bojišti  
1, 120 00, Praha 2, tel. 224 919 293 nebo 224 915 402



## Prevence

# Prevence difterie

- **Očkování**

Poskytuje dlouhodobou, ale NE celoživotní ochranu

Očkování chrání před systémovým onemocněním, ale Ne před kolonizací nazofaryngu

Antitoxin prochází skrz placentu – pasivní imunita novorozenců

- **Ochranná hladina** – mezi 0,01-0,09 IU/ml – korespondují s negativním Schickovým testem

**Není přesná hranice protilátek, která by dávala úplnou ochranu před onemocněním - pro plnou ochranu jsou třeba vyšší titry**

- *Protože 1984 epidemie, Švédsko*

  - 7 pacientů (úmrtí, neurolog. komplikace) <0,01 IU/ml*

  - 92 % asymptomatických nosičů 0,16 >IU/ml*

- *Epidemie ve vysoce proočkované populaci v uzavřených komunitách (Krumina 2005, Ohuabunwo 2005)*

- **Postexpoziční profylaxe**

## Prevence difterie - Vyhl. MZ ČR č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem

Očkování se provádí očkovací látkou proti záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně, žloutence typu B, onemocnění vyvolanému *Haemophilus influenzae* typu b u dětí (schéma 2+1):

- od 9. týdne věku (2. měsíc),
- další dávka se podá za dva měsíce po první dávce (4. měsíc),
- přeočkování se provede v 11. – 13. měsíci života dítěte
- očkovací látkou proti záškrtu, tetanu a černému kašli - 5. – 6. rok věku dítěte
- očkovací látky proti záškrtu, tetanu, černému kašli a dětské obrně - 10. - 11. rok věku dítěte

**Vzhledem k vyvanutí imunity je očkování proti difterii doporučeno každých 10 let.**

**Při cestách do zemí mimo Evropu a Severní Ameriku se doporučuje přeočkování, zvláště u starších cestovatelů, cest delších než 1 měsíc a při plánovaném užším kontaktu s místním obyvatelstvem (např. humanitární aktivity).**

## Závěr – klíčové aktivity

Důsledný monitoring potencionálně toxigenních korynebakterií v populaci

Upozornit znovu laboratoře, aby každý kmen *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* + *C. pseudotuberculosis* posílaly do NRL pro pertusi a difterii k STANOVENÍ PRODUKCE TOXINU!

Vysoká proočkovanost je klíčová k udržení onemocnění pod kontrolou - *C.d.* a jeho nosiči se vyskytují celosvětově, POZOR: posunovači, odpírači, neočkovaní

Očkování v dospělé populaci, každých 10 let...

Rychlé rozpoznání onemocnění a správná terapie

Šetření případu a opatření u blízkých kontaktů, spolupráce s epidemiology KHS!

## A zvířátka nakonec...



## Stalo se před 110 lety, 1925, Aljaška, město Nome

- 1925 velká epidemie záškrtu
- Jediné dostupné sérum v dostatečném množství bylo v Seattlu (stát Washington), ale rychlý převoz letadlem nebyl možný - mělo zamrzlý motor
- Vlák dovezl sérum do města Nenana
- Odtud bylo ještě 675 mílí do města Nome (cca 1086 km)
- Vystřídalo se více než 20 psů při  $-31^{\circ}\text{C}$ , cesta trvala 27,5 hodiny
- Hrdinou se stal saňový pes, který doběhl jako poslední, Balto
- Na památku se dodnes každý rok běhá závod

## A to je opravdu konec! Děkuji za pozornost

