

Je difterie opět aktuální?

MUDr. K. Fabiánová, PhD.,
MUDr. J. Košťálová, doc. MUDr. B. Kříž, CSc.

Centrum epidemiologie a mikrobiologie,
Státní zdravotní ústav, Praha



Kongres klinické mikrobiologie, infekčních nemocí a epidemiologie
KMINE 2017, Praha



Zdroj: Pro-MED, ECDC, WHO

- ➔ **2011 Francie:** muž 40 let, od roku 1989 první případ bez cestovatelské anamnézy do endemické oblasti (66 kontaktů)
- ➔ **2012-2013 Laos** - epidemie
- ➔ **2015-2016 Indie** - epidemie
- ➔ **2015 Španělsko:** 1. případ difterie po 30. letech, neočkovaný 6letý chlapec (150 kontaktů - opatření!)
- ➔ **2016 Myanmar** - epidemie
- ➔ **2016 Filipíny** - epidemie
- ➔ **2016 Malajsie** - epidemie
- ➔ **2016 březen Belgie:** úmrtí, neočkované 3leté dítě čečenského původu narozené v Belgii
- ➔ **2016 prosinec Rakousko:** 60letý muž, kožní difterie, měsíční pobyt na Sri Lance
- ➔ **2016-2017 Venezuela:** narůstající incidence, 447 případů, více než 40 úmrtí + nedostatek vakcín a léků
- ➔ **2017 srpen Singapur:** úmrtí, 21letý muž, difterie dýchacích cest, první potvrzený případ po 20 letech
- ➔ **2014-2017 Haiti:** návrat pertuse díky snížení proočkovanosti, min. 90-300 případů, smrtnost 30 % (5-14 let)
- ➔ **2017 srpen Jižní Afrika:** 4 případy (1 úmrtí)
- ➔

„The Strangling Angel of Children“ „Kiss of Death“



Rizikové faktory

- ➔ přelidněnost
- ➔ špatné hygienické podmínky
- ➔ migrace populace (ekonomická, enviromentální, uprchlictví cestování...)
- ➔ kožní ulcerace
- ➔ nosičství
 - ✓ až 5 % v oblastech výskytu onemocnění
 - ✓ nasální nosičství trvá déle než pharyngeální
 - ✓ *C. diphtheriae* může cirkulovat v očkované populaci
 - ✓ očkování nevylučuje nosičství *C. d.* ve faryngu, nosu nebo na kůži
- ➔ neočkovaná nebo nedostatečně očkováná populace
- ➔ imunosuprimování, osoby s neutropenií
- ➔ lidé s umělými náhradami (chlopně, shunty, katetry atd.)

Difterie - WHO

- ➔ Před r. 1974: 1 milion případů/rok, 50-60 000 úmrtí/rok
- ➔ 1980-2000: celkový počet hlášených případů snížen o 90 %
- ➔ 2014: 7 321 hlášených případů
- ➔ 2015: 4 530 hlášených případů
- ➔ 2016: 7 097 hlášených případů (podhlášenost)

- ➔ 2011: 2 500 úmrtí
 - ✓ většina úmrtí v zemích s endemickým výskytem
 - ✓ ale nejvyšší smrtnost v neendemických zemích - **pozdí dg a terapie**
 - neléčená difterie 5 - 10 %
 - děti < 5 let a osoby > 40 let až 20 %

- ➔ Odhad globálního DTP3 pokrytí - 80 % zemí
 - ✓ Pouze 27 % zemí dosáhlo >= 80 % DTP3 pokrytí ve všech regionech

- ➔ WHO evropský region:
 - ✓ 1995: >50 000 případů
 - ✓ 2000-2009, pokles o 95 %
 - ✓ dobrá proočkovanost (?)

Difterie, Asie

► Pakistán:

- 2009 - 34 případů
- 2010 - 37případů
- 2011 - 22 případů (<http://epi.gov.pk/index.php/diphtheria/>)

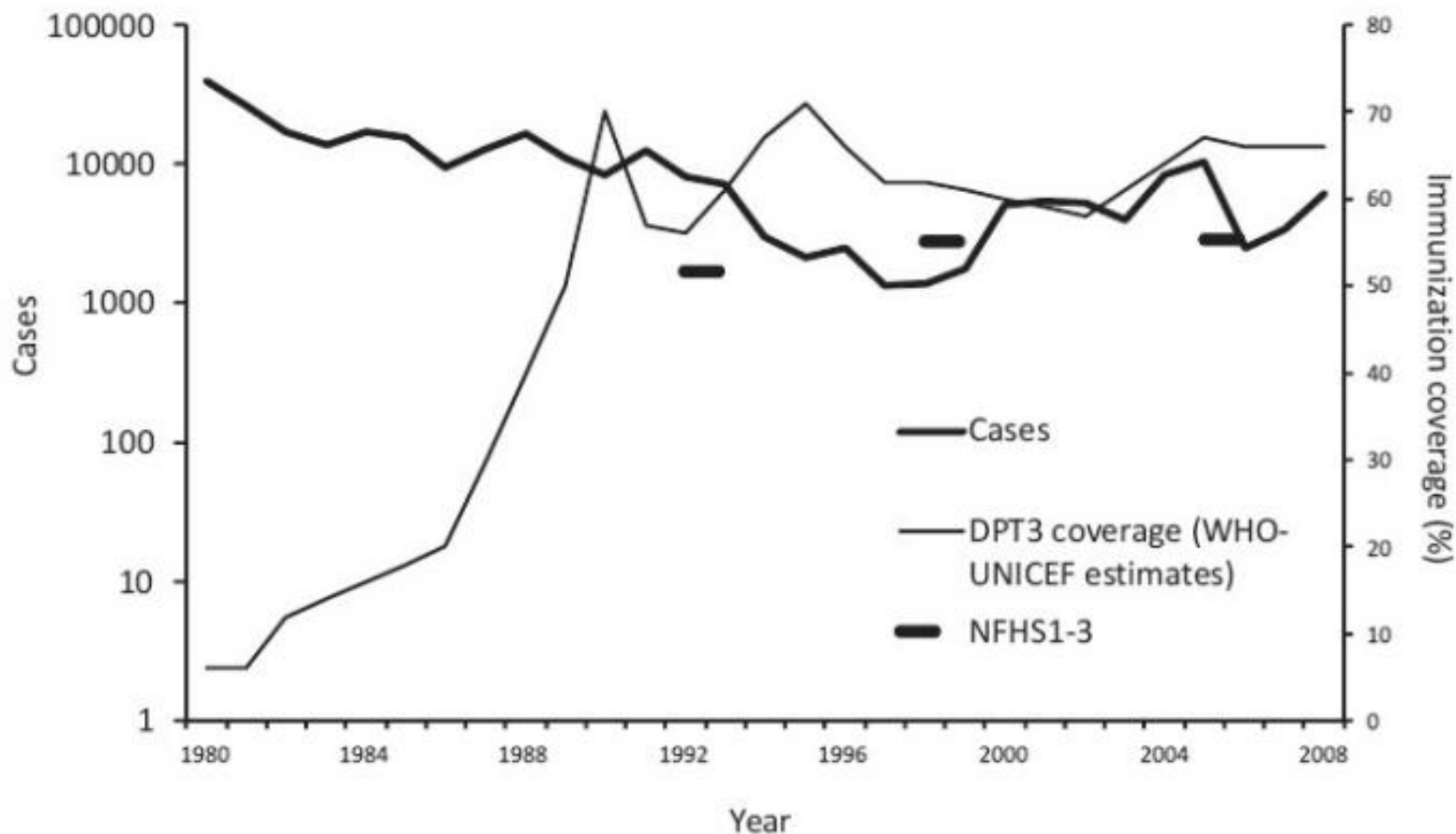
► Indie:

- od r. 2001 nárůst počtu případů,
- zejména děti a adolescenti (5 - 19 let) a dospělí, ženy, muslimská komunita, neočkovaní nebo částečně očkovaní
- National Family Health surveys: 1992-2006 proočkovanost 50-55 %
- vs. WHO UNICEF: 2008 - 66 %
- **2011-2015: 18 350 případů**

► Indonésie 2011-2015: 3 203 případů

► Madagaskar 2011-2015 : 1 633 případů

Difterie, Indie, počet případů, 1980-2008



Zdroj: Murhekar 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180947/>
(NFHS1-3 National Family Health Survey 1991-2006)

Case definice platné na území WHO Evropského regionu

➔ 1994 WHO case definice:

- respirační difterie způsobená *C. diphtheriae*

➔ 2012 EU case definice:

Záškrt dýchacích cest - horečnaté onemocnění horních cest dýchacích, povlak na mandlích, hrtanu nebo nosní sliznici v kombinaci s bolestí v krku zvýšenou teplotou

- difterie nosní
- difterie hrdla
- difterie hrtanu - croup

Záškrt jiné lokalizace - onemocnění charakterizované kožními, spojivkovými, ušními, genitálními vředy či vředy jiného typu

- difterie kožní
- difterie jiných orgánů

způsobená *C. diphtheriae*, *ulcerans* a *pseudotuberculosis*

Difterie. Státy EU/EEA 2012 vs. 2014. Annual epidemiological report. ECDC.

➡ 2012

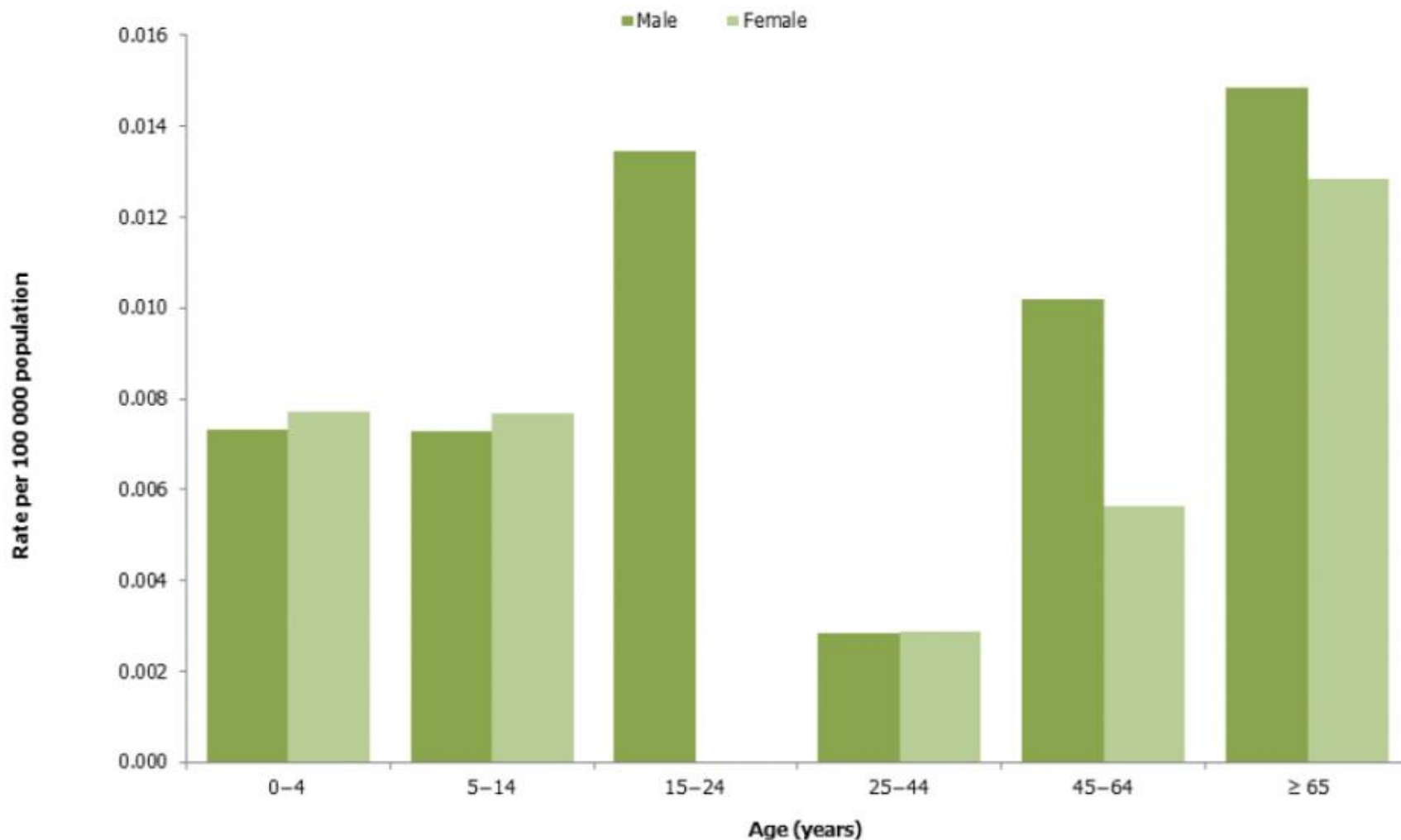
- **27 případů**
 - ✓ 8 x Lotyšsko
 - ✓ 9 x Německo
 - ✓ 4 x Francie
 - ✓ 2 x Švédsko
 - ✓ 1 x Belgie, Finsko, Nizozemí, UK
- Z toho 17 indigenních případů
- ***C. diphtheria*** - 16 případů, hl. 45 - 64 let
- ***C. ulcerans*** - 11 případů, hl. \geq 65 let věku
- 1 úmrtí, nevakcinovaný muž, 60 let, Lotyšsko

➡ 2014

- **38 případů** (35 laboratorně potvrzených)
 - ✓ 13x Lotyšsko
 - ✓ 8x Německo
 - ✓ 6x Francie
 - ✓ 3x Švédsko
 - ✓ 2x Norsko, Rakousko
 - ✓ 1x Itálie, Nizozemí, Španělsko, UK
- Z toho 10 indigenních případů - Lotyšsko - jediná země EU s trvalým indigenním přenosem difterie
- ***C. diphtheria*** - 22 případů,
- ***C. ulcerans*** - 13 případů,

➡ 2015? 2016?

Figure 2. Reported diphtheria cases, by age and gender, EU/EEA, 2014



Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.

IgG protilátky proti difterii (a tetanu) u uprchlíků v Evropě 2015

- ➔ 678 osob v 6 azylových táborech v Německu
- ➔ Věk: medián 26 let, podle současných migračních statistik, a pouze 23,9 % žen
- ➔ 76,1 % - nedostatečné hladiny protilátek pro dlouhodobou ochranu
- ➔ 47,7 % potřebovalo ihned očkování proti difterii
- ➔ U obou onemocnění - pokles imunity v závislosti na věku
- ➔ **Naprostu nedostatečné hladiny antidifterických protilátek k zajištění kolektivní imunity¹**

Původce záškrtu - korynebakterie produkující toxin

➔ *Corynebacterium diphtheriae*

- ✓ nejčastější
- ✓ mezilidský přenos
- ✓ 4 biovary
 - gravis
 - mitis
 - intermedius
 - belfanti



➔ *C. ulcerans*

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

➔ *C. pseudotuberculosis*

- ✓ Zvířata, zejména skot, koně...

C. ulcerans - kazuistika - Francie

- Žena, 47 let, imunosuprimovaná (před rokem transplantace ledviny)
- Přijatá na JIP pro závažnou dušnost,
- Před 10 dny léčena bez efektu pro sinusitidu
- Vyšetření: stridor, T 38° C, pseudomembranozní exudát v nasofaryngu a laryngu, ulcerace, otok epiglottis
- Lab. potvrzen dg. *C. ulcerans*
- V dětství očkována, ale protilátky <0,1UI/ml
- Pobyt v zemích s endemickým výskytem difterie neguje
- Kontakt s hospodářskými zvířaty a nepasterizovaným mlékem neguje
- Vyšetření členů rodiny, zdravotnického personálu a pacientů v kontaktu bylo negativní
-

Kazuistika - pokračování

- ...
- Žena vlastnila psa, 3 roky chronická labiální ulcerace, kýčání, rýma, rhinorhea
- *C. ulcerans* vykultivováno z jeho tonsil, nosu a ulcerací
- Ribotypizací byl potvrzen identický kmen *C.u.* jako u ženy, ale odlišný od sbírkových kmenů v Pasteurově institutu, Francie
- Sekvenací tox genu byla potvrzena shoda s již dříve popsaným *C.u.* izolovaným z lidské kožní léze (2003, Německo)



FIG. 1. Chronic labial ulceration of the dog. The arrow points out the ulceration.

Kazuistika - závěr

- Žena, 47 let, imunosuprimovaná
-
- V dětství očkována. Ale u imunosuprimovaných klesají výrazně titry protilátek
- Difterický antitoxin je inaktivován toxinem odlišným od toxinu *C. diphtheriae* - toxinem *C. ulcerans*
- Difterie způsobená *C. ulcerans* není výsledkem prostého přenosu fágu kodujícího produkci toxinu z *C. diphtheriae* na *C. ulcerans*
- Toxin *C. ulcerans* - vyvolává difterii nebo vzdálené účinky podle imunologického stavu postiženého
- Rezervoárem *C. ulcerans* zvířata

Corynebacterium pseudotuberculosis - USA

- Koně
 - ✓ Výskyt léto, podzim
 - ✓ ulcerativní lymfangitida - nohy, chronické abscesy - hrudník, břicho
 - ✓ Kalifornie, Texas, západ a středo západ USA - zvyšující se výskyt
- Skot
 - ✓ kožní ulcerativní granulomy,
 - ✓ 2 - 5 % krav,
 - ✓ aborty, mastitidy,
 - ✓ vzácně viscerální forma
- http://www.merckvetmanual.com/mvm/circulatory_system/lymphadenitis_and_lymphangitis/corynebacterium_pseudotuberculosis_infection_of_horses_and_cattle.html

Prevence difterie

➡ Očkování (cílem je toxin, ne bakterie)

- Poskytuje dlouhodobou, ale NE celoživotní ochranu
- Očkování chrání před systémovým onemocněním, ale Ne před kolonizací nazofaryngu

➡ Postexpoziční profylaxe

Jak vysoká má být hladina ochranných protilátek?

- Ochranná hladina IgG v séru - 0,01 IU/ml - koresponduje s negativním Schickovým testem
- Dobrá korelace mezi klinickou ochranou a přítomností antitoxinu v séru
- **ALE** 1984 epidemie, Švédsko
 - 7 pacientů (úmrťi, 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*)
- Není přesná hranice protilátek, která by dávala úplnou ochranu před onemocněním
- Základní ochrana: koncentrace mezi 0,01-0,09 IU/ml
- Pro plnou ochranu jsou třeba vyšší titry

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 %¹
-
- ➡ Má naše současná populace dostatečné hladiny ochranných protilátek?
 - ➡ Změnila se situace za 16 let?

¹ Kříž B. 2003

Difterie - produkce toxinu

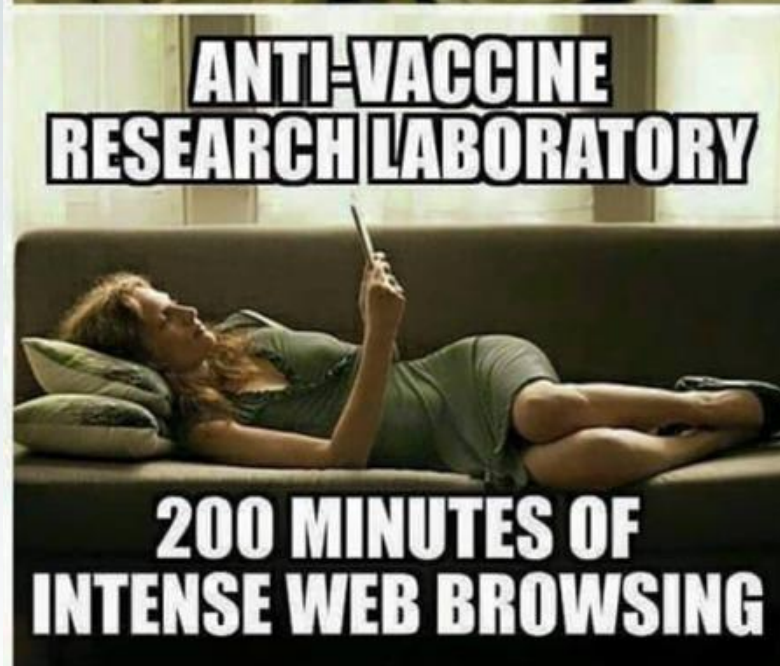
- ➔ Záškrť vzniká pouze, když kmen *C. diphtheriae* je toxigenní a produkuje toxin
- ➔ *C. diphtheriae* není invazivní, do oběhu proniká „pouze“ exotoxin - difterický toxin
- ➔ Toxin je produkován pouze v případě, že do bakteriálního chromozomu *C.d.* je integrován lysogenní bakteriofág (β -korynebakteriofág)
- ➔ Produkce toxinu je regulována represorem - závislá na koncentraci železa v prostředí, vysoká koncentrace železa represor aktivuje - váže se na operátor genu a zabrání produkci toxinu
- ➔ β -korynebakteriofág může infikovat i kmeny *C. ulcerans* a *C. pseudotuberculosis* - mohou se stát toxigenní a produkovat toxin
- ➔ Přítomnost netoxigenních kmenů v populaci - reálné nebezpečí konverze netoxigenních kmenů v toxigenní!!!

Důležitá stálá kontrola onemocnění!
Surveillance a očkování.

Je difterie opět aktuální? Ano, stále...

Závěr - klíčové aktivity

- ➔ Důsledný monitoring potenciálně toxigenních korynebakterií v populaci
- ➔ Upozornit znovu laboratoře, aby každý kmen *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* + *C. pseudotuberculosis* posílaly do NRL pro pertusi a difterii ke STANOVENÍ TOXIGENITY A PRODUKCE TOXINU!
- ➔ Rychlé rozpoznání onemocnění a správná terapie
- ➔ Šetření případu a opatření u blízkých kontaktů
- ➔ **Vysoká proočkovanost je klíčová k udržení onemocnění pod kontrolou** - *C.d.* a jeho nosiči se vyskytují celosvětově, POZOR: posunovači, odpírači, neočkovaní
 - ✓ Rizikové skupiny (cestovatelé do endemických oblastí, starší osoby, přelidněnost, špatné hygienické podmínky)¹
 - ✓ Revakcinace zdravotníků a sociálních pracovníků (vyvanutí imunity)
 - ✓ Revakcinace dospělé populace každých deset let²



Děkuji za pozornost