

Dva případy diareapozitivního hemolyticko-uremického syndromu vyvolané enterohemoragickými kmeny *Escherichia coli* O157 a O111

Diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome caused by enterohemorrhagic Escherichia coli O157 and O111: Two casuistics

Monika Marejková, Daniela Dědičová, Miluše Vašáková, Jakub Zieg, Filip Fencel, Květa Bláhová, Petr Petráš

Souhrn • Summary

V příspěvku jsou stručně popsány dva případy diareapozitivního (D+) hemolyticko-uremického syndromu (HUS). První pacientkou byla 3letá dívka, hospitalizovaná s tímto onemocněním 2 měsíce na Pediatrické klinice ve FN Motol. Po 21 dnech anurie přetrvává u pacientky výrazná renální reziduální symptomatologie (snížení glomerulární filtrace, proteinurie). Etiologickým agens byl sorbitol-negativní, enterohemoragický kmen *E. coli* O157:H7, produkující Shiga toxin Stx2.

Druhým pacientem byl 8měsíční chlapec, který byl s diagnózou HUS (D59.3) hospitalizován na téže klinice. Chlapec byl 12 dní dialyzován (peritoneální dialýza), anurie 7 dní, po 5 týdnech propuštěn v dobrém klinickém stavu, s mírnější renální reziduální symptomatologií (mikroskopická hematurie, hypertenze). Původcem byl enterohemoragický kmen *E. coli* O111, produkující oba typy Shiga toxinů Stx1 a Stx2.

Tyto případy dokumentují, že v České republice, podobně jako v jiných vyspělých státech, enterohemoragické *E. coli* jsou častou příčinou D+ HUS.

Two cases of diarrhea-associated (D+) hemolytic uremic syndrome (HUS) caused by enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) strains are briefly presented.

The first case was a 3-year-old girl admitted to the department of pediatrics, University Hospital Motol, Prague. After 21 days of anuria, she continued to show residual renal symptoms (decreased glomerular filtration rate, proteinuria). Non-sorbitol-fermenting EHEC O157:H7, a Shiga toxin (Stx) 2 producer, was isolated from her stool.

The second case, an 8-month-old boy, was admitted to the same department with diagnosis of HUS (D59.3). He was dialysed (peritoneal dialysis) for 12 days, with 7 days of anuria. After 12 days, the patient was discharged from hospital in good condition after 5 weeks, with mild residual renal symptoms (microscopic hematuria, hypertension). The causative agent was EHEC O111 producing both Stx1 and Stx2.

These two cases show that in the Czech Republic, as in other industrialized countries, EHEC strains are frequently implicated in D+ HUS.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2007; 16(8): 366–368.

Escherichia coli je gramnegativní, oxidáza negativní, fakultativně anaerobní tyčka. Je normální součástí aerobní střevní mikroflory. Patogenní kmeny jsou však původci vážných střevních i extraintestinálních onemocnění. K nejzávažnějším střevním patogenům patří Shiga toxin-produkující *E. coli* (STEC) [1, 2]. Podskupina vysoce virulentních STEC kmenů, které vyvolávají závažná lidská onemocnění, se označuje jako enterohemoragické *E. coli* (EHEC). Tyto kmeny produkují, kromě Shiga toxinů (Stx1, Stx2 a jejich subtypy), které jsou hlavními faktory virulence, i další potenciální faktory virulence, především adhezín intimin a cytotoxin hemolysin. EHEC vyvolávají hemoragické kolitidy s krvácením ve stěvě. Hemoragická kolitida se v horším případě může rozvinout ve velice závažné systémové onemocnění, hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Forma HUS s prodromálním stadiem průjmu se označuje diareapozitivní (D+) HUS. Podobně jako jiné formy HUS, D+ HUS se projevuje triádou klinických příznaků: mikroangiopatická hemolytická anemie s nálezem schistocytů v nátěru z periferní krve, trombocytopenie a akutní selhání ledvin. V nejtěžších případech

může dojít až k úmrtí pacienta, v ČR se nyní pohybuje úmrtnost u klasického D+ HUS do 5 % (stejně jako v západní Evropě či Americe).

Onemocnění, které má nejvyšší incidenci u dětských pacientů do věku 5 let, se váže na určité sérotypy EHEC, nejčastěji O157:H7/H- (nepohyblivé kmeny), O26:H11/H-, O103:H2/H-, O111:H8/H- a O145:H28/H- [3].

Před prázdninami byly do NRL pro *E. coli* a shigely zaslány dva vzorky stolice od 3leté dívky a 8měsíčního chlapce, kteří byli hospitalizováni s příznaky tohoto vážného onemocnění na Pediatrické klinice FN Motol.

PRVNÍ PŘÍPAD

Tříletá holčička prodělala běžné dětské nemoci, měsíc před uváděným případem brala p.o. antibiotikum pro infekci močových cest.

Stručný průběh onemocnění

• 26. 5. 2007 se objevily první příznaky - vodnaté průjmy

postupně s příměsí krve ve stolici, bolest břicha, zvracení, byla afebrilní.

28. 5. krvavé průjmy přetrvávaly, dívka byla hospitalizována na Dětském oddělení nemocnice v Jablonci n. N. s diagnózou gastroenteritida. Po přijetí byla zahájena parenterální rehydratace. Přetrvávaly stolice s příměsí krve, pacientka byla afebrilní s trvalými tenesmy. Postupně došlo k rozvoji oligoanurie, poté k anurii.

30. 5. byl stav holčičky natolik kritický, že byla přeložena s diagnózou D+HUS na Pediatrickou kliniku FN Motol. Od přijetí na Pediatrickou kliniku anurie v trvání 21 dní. Z laboratorních parametrů zjištěná zvýšená hladina urey, kreatininu, LDH, kyseliny močové (KM), lehce elevované hodnoty jaterních enzymů – AST, ALT (mikroangiopatie možné i v dalších parenchymových orgánech), v KO anémie, trombocytopenie, nález schistocytů a jako nepříznivý ukazatel poměrně výrazná leukocytóza (35,6 tis. leukocytů). V rámci kolitidy bylo při sonografii prokázáno echogenní, edematózní zesílení oblasti rektosigmoidea, z extrarenálních projevů patrná CNS samptomatologie (na EEG zpomalená aktivita).

31. 5. zahájena peritoneální dialýza (PD). Vzorek stolice byl zaslán do SZÚ k průkazu infekčního agens s cíleným zaměřením na záchyt EHEC. Bakteriologickým vyšetřením (viz níže) byl ze stolice izolován kmen *E. coli* O157, u kterého byla následně prokázána produkce Stx2.

Od **12. 6.** byla dívka 4 dny přechodně hemodialyzovaná pro nefunkčnost PD katétru, poté opět návrat k peritoneální dialýze (zaveden Tenckhoffův katétr). PD ukončena **26. 6.**

23. 7. byla holčička propuštěna s poměrně výraznou renální reziduální symptomatologií (snížení glomerulární filtrace, proteinurie), s nutností dalšího nefrologického sledování.

Při epidemiologickém sledování možného zdroje onemocnění byly vyšetřeny stolice obou rodičů a též voda z místního zdroje. Ani v jednom případě nebyl kmen *E. coli* O157 zachycen. Zdroj infekce se nepodařilo objasnit, jediným suspektním vehikulem mohly být jahody zakoupené ve stánku u silnice.

Laboratorní diagnostika

Stolice od pacientky byla odeslána do NRL pro *E. coli* a shigely SZÚ-CEM a byly inokulovány klasické půdy pro střední bakterie a selektivní půda sorbitol MacConkey (SMAC) agar, pro screening kmenů *E. coli* O157:H7. Po 24hodinové kultivaci byl prokázán na všech použitých půdách masivní typický nárůst kmene *E. coli*, mezi další střední mikroflórou. Na SMAC agaru byl pozorován nárůst sorbitolnegativních, bezbarvých kolonií, vedoucích k podezření na přítomnost *E. coli* O157:H7.

Kmen byl identifikován jako *E. coli* pomocí klasických biochemických testů (IND+, LYS+, ORN+, SCI-, MAL-, SOR-, GLR -, LAC+, VPT-, MRT+), i podle komerčně dodávaných setů api 20E (bioMerieux) a ENTEROtest 24 (Pliva-Lachema, Diagnostika). Poté byla aglutinací určen serotyp O157:H7. *E. coli* O157:H7 patří k nejčastěji uvá-

děným původcům D+ HUS. Průkaz Stx se prováděl dvěma metodami. Fenotypový průkaz Stx1 a Stx2 pomocí metody reverzní pasivní latexové aglutinace (RPLA, set VTEC Denka Seiken) potvrdil produkci Stx2. Tento výsledek byl potvrzen metodou PCR průkazem genu *stx₂*. Kromě toho byl prokázán gen kódující adhezenční faktor intimin a gen pro EHEC-hemolysin. Bakteriologické vyšetření tak identifikovalo sorbitolnegativní EHEC O157:H7 jako etiologické agens uváděného případu HUS.

DRUHÝ PŘÍPAD

Osmiměsíční chlapec byl měsíc před popisovaným onemocněním hospitalizován pro akutní gastroenteritidu.

Stručný průběh onemocnění

- Od **29. 6.** se objevil u pacienta průjem bez teplot, nezvracel. Následující den měl 7 průjemovitých stolic s krví a sníženou tvorbu moče. Byl nejprve hospitalizován na Dětském oddělení nemocnice ve Strakonici.
- **6. 7.** byl chlapec přeložen na Pediatrickou kliniku FN Motol. Byl anurický, s vysokou hodnotou urey (38,1 mmol/l), kreatininu (558 umol/l), extrémně vysokou hladinou kyseliny močové (1575 umol/l), zvýšená byla též hodnota LDH, kalia (6,7 mmol/l), byla přítomna metabolická acidóza. U pacienta byla zahájena léčba peritoneální dialýzou spolu s další komplexní symptomatickou léčbou. Zhruba po týdně se objevila diuréza, PD dialýza byla ukončena 12. den hospitalizace.

Pacient byl propuštěn v celkově dobrém klinickém stavu s mírnější renální reziduální symptomatologií (mikroskopická hematurie, hypertenze).

Laboratorní diagnostika

Do SZÚ byla zaslána stolice pacienta, z které byla izolována *E. coli* séro skupiny O111. Tento kmen měl, na rozdíl od kmene *E. coli* O157:H7 od první pacientky, pozitivní test na β-glukuronidázu a štěpil sorbitol. (Na SMAC agaru rostl v růžových koloniích.) Ostatní biochemické charakteristiky byly shodné s kmenem z prvního případu. U kmene byla zjištěna latexovou aglutinací produkce obou typů Shiga toxinů (Stx1 a Stx2) a přítomnost genů kódujících tyto toxiny byla potvrzena metodou PCR. Stejnou metodou byla zjištěna i přítomnost genu *eae* kódujícího adhezenční faktor intimin a genu EHEC-*hlyA* pro EHEC-hemolysin. Produkce Stx1 a Stx2, stejně jako přítomnost dalších faktorů virulence typických pro EHEC, demonstruje, že izolovaný kmen EHEC O111 byl vysoce pravděpodobně příčinou onemocnění.

Ani v tomto případě se nepodařilo vypátrat zdroj infekce.

ZÁVĚR

EHEC jsou velice závažnými infekčními agens. Jsou uváděny v seznamu „Vysoce rizikových agens a toxinů“ a patří do skupiny „trojkových“ patogenů společně se *Salmonella* Typhi a *Shigella dysenteriae* (typ 1). V literatuře se uvádí, že u kmenů EHEC O157:H7 je, podobně jako u shi-

gel, minimální infekční dávka 10–100 KTJ [4, 5]. Shiga toxiny patří k nejúčinnějším bakteriálním látkám v působení na eukaryotické buňky [6]. Mezi nejcitlivější patří endotelové buňky drobných kapilár ledvinných glomerulů, tlustého střeva a centrálního nervového systému, které jsou cílovými orgány při onemocnění HUS [1]. Schopnost produkovat Shiga toxiny je u kmenů *E.coli* izolovaných od pacientů s hemoragickou kolitidou, či hemolyticko-uremickým syndromem důležitým kritériem pro určení kauzálního vztahu takových kmenů k danému onemocnění.

Při porovnání obou případů se potvrdilo, že kmeny STEC s produkcí Stx1 nebo s kombinací obou toxinů Stx1 + Stx2 zpravidla způsobují onemocnění méně závažného průběhu, zatímco výluční producenti Stx2 jsou obvykle nalézáni u pacientů s těžkým průběhem HUS [3].

PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují MUDr. Martině Bielaszowské, Ph.D. z Institut für Hygiene and Konsiliarlaboratorium für Hämolitisch-Urämisches Syndrom, Universitätsklinikum, Münster, Německo, za kritickou diskusi během přípravy rukopisu.

LITERATURA

1. Karch H, Friedrich AW, Gerber W, Zimmerhackl LB, Schmidt MA, Bielaszewska M. 2006. New aspects in the pathogenesis of enteropathic hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb Hemost* 2006; 32:105–112.
2. Marejková M, Petráš P, Vašáková M. Zjišťování přítomnosti genů kódujících produkci Shiga toxinů Stx1 a Stx2 u klinických izolátů *E.coli*. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2006; 15(10–11): 464–468.
3. Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, et al. *Escherichia coli* harboring shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 185: 74–84.
4. McDaniel TK, Jarvis KG, Donnenberg MNS, Kaper JB. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1664–1668.
5. Jürgens D, Özel M, Takaisi-Kikuni NB. Production and characterization of *E.coli* enterohemolysin and its effects on the structure of erythrocyte membranes. *Cell Biology International* 2002; 26(2): 175–186.
6. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 450–479.

Ing. Monika Marejková
MUDr. Daniela Dědičová, CSc.
Miluše Vašáková
RNDr. Petr Petráš, CSc.
NRL pro *E.coli* a shigely SZÚ – CEM

MUDr. Jakub Zieg
MUDr. Filip Fencel
Doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.
Pediatrická klinika FN Motol

Výskyt a šíření HIV/AIDS v ČR v prvním pololetí 2007

HIV/AIDS incidence and spread in the Czech Republic (January–June 2007)

Marie Brůčková, Marek Malý, Jana Vandasová, Marta Marešová, Jiří Rychtařík

Souhrn • Summary

V rámci Národního monitorovacího programu HIV/AIDS bylo v 1. pololetí 2007 diagnostikováno 64 nových případů infekce HIV u českých občanů a rezidentů a 12 případy u cizinců. Od začátku monitorovacího programu koncem roku 1985 bylo v ČR registrováno celkem 1248 případů infekce HIV (984 u českých občanů a rezidentů a 264 u cizinců, především z východní Evropy). Nejčastějším způsobem přenosu HIV zůstává v ČR sexuální kontakt (84,9 % všech dosud registrovaných případů). V 1. polovině r. 2007 pokračoval dosavadní mírný vzestup počtu nově diagnostikovaných případů HIV/AIDS v ČR. V publikaci jsou podrobně analyzovány některé další epidemiologické údaje.

Within the National HIV/AIDS Monitoring Programme, 64 new HIV cases were diagnosed in Czech citizens and residents and 12 new HIV cases were detected in foreigners in the first half of 2007. Since the launch of the monitoring programme at the end of 1985 a total of 1248 of HIV cases were recorded in the Czech Republic, of these 984 in Czech citizens and residents and 264 in foreigners originating mostly from Eastern Europe. Sexual contact remains the most frequent way of HIV transmission in the Czech Republic, accounting for 84.9 % of the total of cases registered to date. In the first half of 2007, the slight upward trend in newly diagnosed HIV/AIDS cases continued in the Czech Republic. Other epidemiological data are analyzed in detail as well.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2007; 16(8): 368–371.

