

Spalničky – současná situace a nové laboratorní poznatky

Measles – present situation and new laboratory data

Radomíra Limberková, Josef Trmal

Souhrn

Ačkoli je epidemiologická situace ve výskytu spalniček v České republice dlouhodobě příznivá, došlo začátkem roku 2014 v Ústí nad Labem k epidemii, která významným způsobem zasáhla zejména zdravotníky Masarykovy nemocnice. Mezi nejvíce postižené patřili vakcinovaní, kteří tvoří laboratorně i klinicky specifickou skupinu. Do 37. kalendářního týdne roku 2014 bylo v Národní referenční laboratoři pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parvovirus B19 laboratorně potvrzeno 196 případů onemocnění spalničkami, 176 z nich z Ústeckého kraje, 14 z Prahy a šest sporadických případů bylo z Brna, Liberce, Ostravy, Rakovníka a Znojma. Genotypizací vzorků z Ústeckého kraje byla zjištěna nová varianta genotypu B3, u pražského vzorku byla prokázána genotypová příslušnost ke genotypu D8.

Although the epidemiological situation of measles in the Czech Republic has long been favourable, a measles outbreak which affected in particular health professionals of the Masaryk Hospital was reported in Ústí nad Labem early in 2014. The vaccinees accounted for the highest proportion of cases, with specific laboratory and clinical characteristics. By calendar week 36 of 2014, the National Reference Laboratory for Rubella, Measles, Parotitis, and Parvovirus B19 confirmed 196 measles cases: 176 in the Ústí nad Labem Region, 14 in Prague, and six sporadic cases in Brno, Liberec, Ostrava, Rakovník, and Znojmo. Genotyping of the isolates from Ústí nad Labem revealed a new genotype B3 variant and a Prague isolate was assigned to genotype D8.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2014; 23(8): 288–290.

Klíčová slova: spalničky, eliminace, epidemie, vakcinovaní, laboratorní diagnostika, genotyp
Keywords: measles, elimination, outbreak, vaccinees, laboratory diagnosis, genotype

Spalničky jsou vakcínou preventabilním exantematickým onemocněním, vyvolaným 120–250 nm velkým pleiomorfním RNA virem s helikální symetrií kapsidy z čeledi *Paramyxoviridae*. Virus spalniček existuje v jediném sérotypu, je antigenně stabilní a jeho jediným přirozeným hostitelem je člověk, proto je vhodným kandidátem k eliminaci z lidské populace.

Podle stanoveného cíle WHO by měly být spalničky v Evropském regionu, společně se zarděnkami, eliminovány do roku 2015. Strategický plán eliminace je založen na dosažení a udržení vysokého procenta proočkovanosti ($\geq 95\%$) dvěma dávkami vakcíny, na zlepšení surveillace konfirmací všech suspektních případů a zlepšení informovanosti veřejnosti i zdravotníků, ale také na provádění doplňkové imunizace vnímavé populace v ohnisku nákazy, jejímž příkladem je aplikace 150 tisíc dávek vakcíny vnímavým dětem, kontaktům a zdravotníkům během loňské epidemie v Gruzii.

Vývoj epidemiologické situace však nasvědčuje tomu, že díky epidemiím, které již od roku 2010 velkou měrou postihují evropské země, je termín eliminace 2015 v ohrožení (10 271 případů v roce 2013 – 91% podíl Holandska, Itálie, UK a Německa). Od počátku roku 2014 se epidemie spalniček začínají nečekaně objevovat i v zemích, kde byl dlouhodobě nízký či nulový výskyt onemocnění jako v Litvě, České republice, Kypru, Belgii, Dánsku, Polsku a Islandu.

V České republice je vzhledem k vysoké proočkovanosti populace (nad 98 %) epidemiologická situace ve výskytu spalniček dlouhodobě příznivá. Vakcinace má v ČR dlouhodobou historii, od roku 1982 je očkovací schéma dvoudávkové a funkční systém surveillance zahrnuje také bezplatnou konfirmaci suspektních případů spalniček v NRL. Důležitou roli v eliminačním procesu hraje rovněž realizace Sérologického přehledu 2013, jehož závěry by mohly významně napomoci k pochopení současné epidemiologické situace a vyhodnocení stavu eliminace spalniček v ČR. Jednotlivé body strategického plánu eliminace jsou v ČR dlouhodobě plněny a na základě zprávy Národní verifikační komise (NVC) za období 2010–2012, byla Česká republika prohlášena WHO za zemi s přerušným přenosem spalniček a zarděnek ke konci roku 2012.

Přesto po téměř dvacetiletém období nízké incidence spalniček, kdy se v ČR objevovaly jen sporadické, převážně importované případy, propukla na počátku února 2014 v Ústeckém kraji epidemie. Zdrojem nákazy byl 47letý neočkovaný muž, který onemocněl za 14 dní po návratu z rekreačního pobytu v Indii. Primární ohnisko vzniklo mezi kontakty nemocného, zejména pak mezi účastníky happeningu v ústeckém divadle, konaném den před hospitalizací nemocného muže. Následně epidemie zasáhla zdravotníky Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem a rodinné příslušníky nemocných. Kromě běžných protiepidemických opatření byla provedena mimořádná vakcinace zdravotníků nemocnice, při které bylo aplikováno přibližně 200 dávek. Do 37. kalendářního týdne bylo v celé České republice hlášeno 221 případů onemocnění spalničkami, z toho 198 z Ústeckého kraje.

Onemocnění postihlo největší měrou osoby narozené

mezi lety 1970–1979, které buď nebyly očkovány vůbec, nebo byly očkovány jednou dávkou vakcíny a jen některým z nich byla aplikována druhá dávka vakcíny při mimořádné imunizaci žáků prvních (1975–1978) a osmých (1979–1980) tříd; cílem této mimořádné imunizace bylo podchycení nevakcinovaných osob a non-respondentů. Poslední epidemie spalniček v České republice proběhla v roce 1990, onemocnělo při ní 2420 osob a nejvíce postiženými byly tehdy osoby narozené v letech 1971–1975, tím jsou si obě epidemie podobné.

Důvodem spalničkové epidemie je velmi pravděpodobně souhra několika nepříznivých skutečností. Omezená cirkulace viru ve vysoce proočkované populaci znemožnila přirozené promořování a booster postinfekčních či postvakcinačních protilátek, což umožnilo vznik početně významné kohorty vnímavých dospělých osob. Sekundární vakcinační selhání v podobě vyvanutí imunity by mohlo být dalším aspektem podílejícím se na vzniku epidemie, neboť mezi nejpostiženější osoby patřili jedinci, z nichž nejstarší byli očkovaní již před 42 lety. Nelze vyloučit ani primární selhání vakcinace, protože v jejích počátcích se vyskytlo několik faktorů, které mohly mít vliv na její účinnost: očkovalo se jednou dávkou, první aplikace byla již v deseti měsících věku dítěte a mateřské protilátky tudíž mohly oslabený virus vakcíny neutralizovat. Neméně důležité je i to, že se očkovalo živou termolabilní vakcínou citlivou na světlo (Movivac) a jedna ampule lyofilizované očkovací látky obsahovala více dávek, jež musely být aplikovány do 45 minut od nařazení. Aplikace očkovací látky v prvních letech vakcinace se z tohoto pohledu jeví jako velmi zranitelný článek, který mohl ovlivnit účinnost postvakcinační ochrany.

Průměrná inkubační doba spalniček je asi 10 dní (7–18), poté se objeví horečka a přibližně po třech dnech exantém. Vysoká kontagiozita spalniček je známým faktem, infikovaný člověk může nakazit průměrně 12 až 18 vnímavých osob, pro srovnání u chřipky se takto nakazí průměrně 1,4 až 4 osoby. Nakažlivost začíná již krátce před prodromem, během prodromálního stádia je nejvyšší a končí mezi čtvrtým a pátým dnem po výsevu exantému, infikovaný je skrytým zdrojem infekce poměrně dlouhou dobu.

Klinický obraz nekomplikovaného onemocnění spalničkami je charakterizován dvoufázovým průběhem. První fází je prodromální stádium s horečkou, rýmou, konjunktivitidou, kašlem a výskytem Koplikových skvrn na bukalní sliznici, které se objevují bezprostředně před přechodem do druhé fáze – exantematického stádia, charakterizovaným drobným skvrnitým splyvajícím sytě červeným až fialovým exantémem začínajícím na záhlaví s šířením na obličej, krk, břicho a končetiny, který od třetího dne po výsevu ve stejném pořadí postupně mizí. Tento průběh onemocnění, který je pro primoinfikované charakteristický, se ovšem nemusí projevit u vakcinovaných, kteří tvoří převážnou část nemocných letošní epidemie. U vakcinovaných totiž může chybět jakýkoli z výše jmenovaných symptomů včetně exantému a není u nich vyloučen ani bezpříznakový průběh onemocnění.

Laboratorně potvrzený případ spalniček je ten, u kterého byl z klinického materiálu izolován spalničkový virus či byla detekována RNA viru spalniček, za sérologický prů-

kaz se považuje detekce IgM protilátek, sérokonverze či signifikantní vzestup IgG protilátek v párovém séru. Kritéria laboratorně potvrzeného případu platí plně pro primoinfikované, u vakcinovaných je zejména sérologický průkaz infekce obtížný. Do třetího až čtvrtého dne po výsevu exantému je u primoinfikovaných detekce IgM protilátek pozitivní pouze u 60–70 % nemocných a u vakcinovaných se IgM protilátky často nevytvoří vůbec kvůli rychlému vzestupu preexistujících IgG protilátek. Ze stejného důvodu u vakcinovaných nedochází vždy ani k signifikantnímu vzestupu IgG protilátek při vyšetření párového vzorku séra.

Z uvedeného plyne, že laboratorní diagnostika spalniček založená pouze na sérologickém vyšetření akutního vzorku krve (nejčastěji vyšetřovaném klinickém materiálu) neposkytuje vždy, a to zejména u vakcinovaných, jednoznačně interpretovatelné výsledky. Výhodnější metody přímého průkazu infekčního vyvolavatele z nasopharyngeálního výtěru, moče nebo likvoru nejsou rutinně využívány, přestože se pro laboratorní potvrzení nákazy v prvních dnech onemocnění jeví jako nejvhodnější. Do třetího až čtvrtého dne po výsevu exantému je metodou PCR možné prokázat přítomnost RNA viru spalniček u více než 80 % pozitivních případů. Odběr vzorků pro přímý průkaz infekčního agens by měl být proveden nejpozději do pátého dne od výsevu exantému, ideálně do třetího dne, zejména u vakcinovaných, neboť díky rychlému vzestupu IgG protilátek u nich brzy dochází k neutralizaci viru. Důležitým přínosem metod přímého průkazu infekčního vyvolavatele je i to, že poskytnou vhodný materiál pro genotypizaci recentních spalničkových kmenů.

V souvislosti s epidemií spalniček bylo do poloviny září v NRL vyšetřeno 429 sér, 15 nasopharyngeálních výtěrů, 1 likvor a 1 moč od 294 pacientů se suspektním onemocněním spalničkami. Laboratorně potvrzeno bylo 196 případů, 176 případů bylo z Ústeckého kraje, 14 z Prahy, dva z Brna a v Liberci, Ostravě, Rakovníku a Znojme byl potvrzen vždy jeden případ. Laboratorní výsledky vyloučily onemocnění spalničkami u 44 suspektních případů – u sedmi byla prokázána infekce parvovirem B19, u 36 párových vzorků sér nebyla prokázána žádná sérologická odezva a v jednom případě se jednalo o postvakcinační pozitivitu IgM protilátek. Vyšetřením klinických vzorků od zbývajících 54 pacientů byly získány nejednoznačně interpretovatelné výsledky založené na testování pouze jednoho vzorku, akutního vzorku séra nebo výtěru.

Virus spalniček existuje v jediném sérotypu, ale genotypově se jednotlivé kmény liší. Podle klasifikačního systému založeném na genové analýze 450 nukleotidů N proteinu je v současnosti definováno 8 clades (A-H) a 24 subclades (A, B1-3, C1-2, D1-11, E, F, G1-3, H1-2). Od roku 2006 je 11 z těchto genotypů neaktivních. Již sedm let v Evropě dominují genotypy D4 a D8. V Africe pak převažuje genotyp B3, který je také typický pro východní Středomoří a jehož postupné šíření do evropských států je dokumentováno od roku 2012. V průběhu první poloviny roku 2014 byl genotyp B3 prokázán již ve 12 evropských státech. Během letošní epidemie byla metodou RT-PCR prokázána přítomnost RNA viru spalniček v 5 nasopharyngeálních výtěrech a v moči, vzorky byly zaslány do Regionální referenční laboratoře v Institutu Roberta Kocha v Ber-

líně (RRL RKI) k provedení genotypizace. Ve výtěrech z Ústí nad Labem a Liberce, kam byl přeložen pacient z ústecké nemocnice, byla genotypizací prokázána nová varianta genotypu B3, zatímco u vzorku z Prahy byl zjištěn genotyp D8 varianta D8-Frankfurt-Main. Poprvé byla v RRL RKI provedena genetická analýza viru spalniček zachyceného v ČR v roce 2012, kdy byla zjištěna jeho příslušnost ke genotypu D4.

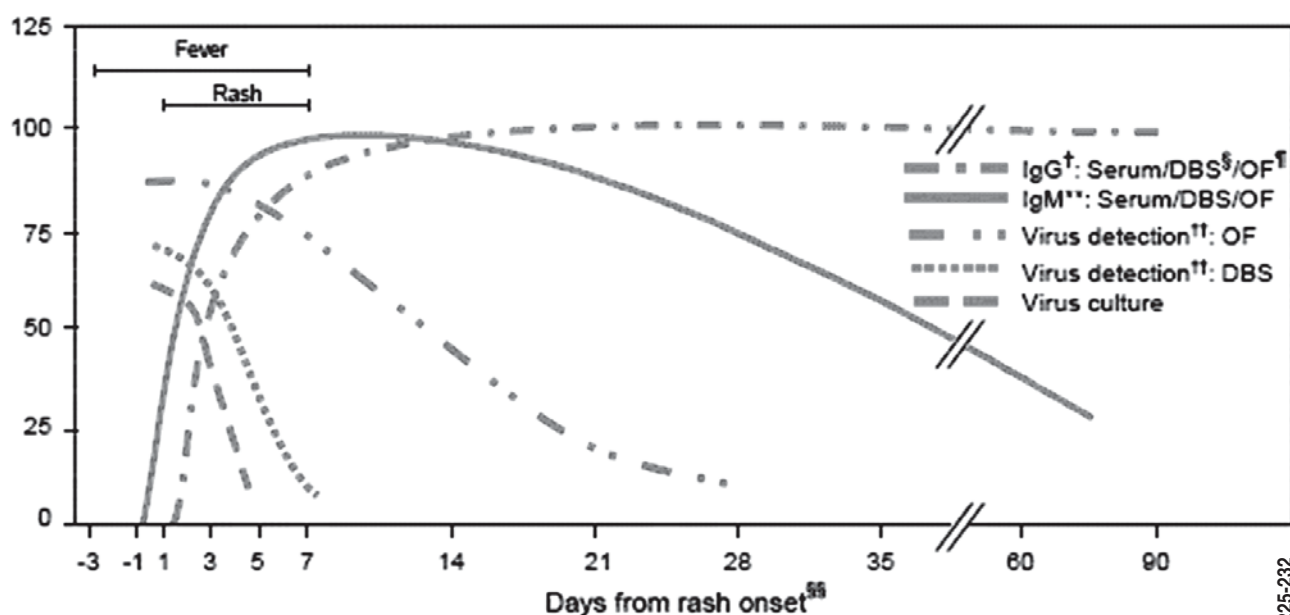
Současnou snahou NRL je zkvalitnění laboratorní diagnostiky onemocnění opřené především o přímý průkaz infekčního agens ve slinách, moči nebo likvoru (izolace viru, PCR), nejen proto, že tyto metody mají vysokou výpovědní hodnotu, ale i proto, že molekulární epidemiolo-

gie je nedílnou součástí programu surveillance. Endemické genotypy spalniček se mohou relativně rychle měnit, jejich stálý monitoring je pro kontrolu eliminace nezbytný, a i proto je pro všechny evropské NRL od roku 2015 stanovena povinná účast v molekulárním externím hodnocení kvality (EQA).

*MUDr. Radomíra Limberková
Státní zdravotní ústav
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Praha*

*MUDr. Josef Trmal, Ph.D.
Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje
protiepidemický odbor, Ústí nad Labem*

Graf: MODEL VÝSLEDKŮ TESTŮ A TYPY VYŠETŘOVACÍ METODY U PACIENTŮ S INFEKČÍ DIVOKÝM VIREM SPALNIČEK DEN PO DNI OD VÝSEVU EXANTÉMU



* Illustrative schematic based on data presented at the Measles and Rubella Alternative Sampling Techniques Review Meeting, convened in Geneva, Switzerland, in June 2007.

† Immunoglobulin G.

§ Dried blood spots.

¶ Oral fluid.

** Immunoglobulin M.

†† Virus RNA detection by conventional, nested, or real-time reverse transcription–polymerase chain reaction.

§§ Incubation period: approximately 14 days.