

IMPORTOVANÉ NÁKAZY BŘIŠNÍM TYFEM A PARATYFEM

doc. MUDr. Jiří Vaništa, CSc.

Katedra infekčních nemocí IPVZ, Praha

Břišní tyf a paratyfy jsou v současnosti téměř výlučně onemocnění importovaná z rozvojových zemí. Uvádíme 4 kazuistiky: onemocnění břišním tyfem, relaps břišního tyfu po nedostatečné antibiotické léčbě, smíšenou nákazu břišním tyfem, hepatitidou A a giardiózou a onemocnění paratyfem A způsobené salmonelou se sníženou citlivostí na fluorochinolony.

Úvod

Břišní tyf a paratyfy jsou nákazy vyvolané tyfovými sérovary bakterie *Salmonella enterica*, které na rozdíl od gastroenteritických sérovarů působí horečnatá onemocnění, u nichž průjem není vedoucím příznakem onemocnění. Přehled původců břišního tyfu a paratyfů uvádíme v tabulce 1. Na světě ročně onemocní břišním tyfem asi 17 milionů lidí a více než půl milionu nemocí podlehe. Vysoká incidence nákazy je v rozvojových zemích Asie, Afriky i Latinské Ameriky, kde přetrvávají nízká úroveň hygieny a nedostatečné zásobování nezavadnou pitnou vodou. Ve vyspělých průmyslových zemích včetně České republiky se břišní tyf i paratyfy v současnosti vyskytují převážně jako importovaná onemocnění.

Vlastní pozorování

V posledních 20 letech jsme na infekční klinice ošetřovali 36 nemocných s importovaným břišním tyfem či paratyfem. Přehled nemocných a oblast jejich nákazy uvádíme v tabulkách 2 a 3.

Pacient 1

Čtyřiačtyřicetiletý muž putoval 3 týdny po hornatém italském ostrově Sardinii. Přespával v domech místních zemědělců a pastevců. Stravoval se ve vesnických hostincích, často jedl saláty ze syrové zeleniny a vodu pil z nezajištěných zdrojů. Čtrnáct dnů před začátkem obtíží snědl v přistavu větší počet syrových ústřic. Desátý den po návratu do ČR se necítil dobře, trpěl nechutenstvím, několikrát zvracel a měl řídkou stolicí. Horečka postupně stoupala a objevily se bolesti hlavy, bolesti ve svalu a suchý kašel. Sedmý den nemoci teplota přesáhla 39 °C a nemocný byl doporučen k hospitalizaci s podezřením na pneumonii. Při přijetí jsme našli sušší hnědý povleklý jazyk, ojedinělé bronchitické fenomény na plicích, játra přesahující o 3 cm žeberní oblouk a hmatnou slezinu. V krevním obraze byla leukopenie $2,9 \times 10^9/l$, v leukogramu nebyly nalezeny žádné eozinofily a sedimentace červených krvinek byla 34 mm/hod. Rentgenové vyšetření plic neprokázalo infiltrativní změny. Z hemokultury

Tabulka 1. Původci a geografický výskyt břišního tyfu a paratyfu

Onemocnění	Původce Antigenní skladba	Geografický výskyt
Břišní tyf	<i>Salmonella enterica</i> sérovary Typhi 9, 12, Vi; d	celosvětový (rozvojové země Asie, Afriky a Latinské Ameriky)
Paratyf A	<i>Salmonella enterica</i> sérovary Paratyphi A 1, 2, 12; a	Středomoří, Blízký východ, střední Asie, indický subkontinent, Čína
Paratyf B	<i>Salmonella enterica</i> sérovary Paratyphi B 4, 5, 12; b, 1, 2	celosvětový (zvl. jižní Evropa, západní Afrika, Dálný východ)
Paratyf C	<i>Salmonella enterica</i> sérovary Paratyphi C 6, 7, Vi; c, 1, 5	ojedinělý (jihovýchodní Asie, Latinská Amerika)

Tabulka 2. Importovaná onemocnění břišním tyfem a paratyfem (Infekční klinika FN Na Bulovce 1984–2004)

Onemocnění	Občané ČR	Cizinci	Celkem
Břišní tyf	22	6	28
Paratyf B	1	–	1
Paratyf A	6	1	7
Celkem	29	7	36

i stolice jsme izolovali *Salmonellu Typhi*. Onemocnění bylo komplikováno přechodnou anikterickou lézí jater a elektrokardiografickými změnami, které kardiolog hodnotil jako toxoinfekční poškození myokardu.

Pacient 2

Tricetiletý fotograf dostal 6. den po návratu z třítydenního fotosafari v Indii horečku postupně stoupající na 38 °C. Praktický lékař zjistil virový zánět nosohltanu a doporučil paracetamol. Teplota však během 2 dnů dosáhla 40 °C a nemocný si stěžoval na únavu, bolesti v celém těle a pokašlával. Lékař předepsal

doxycyklin 2 × 100 mg/den. Po 8 dnech této léčby horečka vymizela. Za 4 dny po vysazení antibiotika však horečka recidivovala a objevil se vodnatý průjem. Nemocný byl s diagnózou akutní gastroenteritidy odeslán na kliniku, kde byla ze stolice izolována salmonela břišního tyfu. Onemocnění tyfem potvrdila i pozitivita Widalovy reakce. Šlo o relaps břišního tyfu, který byl ambulantně léčen nedostatečně účinným antibiotikem. Diagnóza byla stanovena až ve 3. týdnu nemoci.

Pacient 3

Jednadvacetiletý muž podnikl 9týdenní individuální turistickou cestu autostopem, autobusem a vlakem po trase ČR – Turecko – Irán – Pákistán – Indie – Nepál a zpět. Před cestou nenavštívil žádné pracoviště cestovní medicíny a neabsolvoval žádné očkování. Jako profylaxi malárie v Pákistánu a Indii užíval nepravdělně chlorochin, který zde dostal darem od jiného turistů. Během cesty bydlel v mládežnických ubytovnách, levných hotelích a často přespával na nádraží. Stravoval se v pouličních krámcích a někdy byl pozván na jídlo domorodci nebo mnichy v hinduistických chrámech. Často jedl

Tabulka 3. Oblast nákazy importovaným břišním tyfem a paratyfem (Infekční klinika FN Na Bulovce 1984–2004)

Oblast země	Počet nemocných
indický subkontinent	23
Thajsko, Indonésie	5
Středomoří	4
Blízký východ	2
Korea	1
tropická Afrika	1
Celkem	36

nemyté ovoce a pil vodu z horských potoků. Během cesty měl asi 6 atak afebrilního průjmu a byl hojně poštipán komáry. Sedmý den po návratu do ČR dostal horečku 39,5 °C, bolela ho hlava a měl řidší stolici. Třetí den nemoci byl hospitalizován s podezřením na malárii. Ta nebyla prokázána, ale z hemokultury i ze stolice byla izolována *Salmonella* Typhi. Mimo to parazitologickým vyšetřením vzorku stolice byla zjištěna giardióza. Třetí den po nasazení pefloxacinu horečka vymizela. Ve 3. týdnu hospitalizace se náhle objevila žloutenka s bilirubiněmi 120 µmol a s výrazně zvýšenou aktivitou s-ALT 52,0 µK. Virologické vyšetření prokázalo virovou hepatitidu A. U tohoto cestovatele se jednalo o smíšenou importovanou nákazu břišním tyfem, hepatitidou A a giardiózou. Očkováním a dodržováním zásad hygieny stravování na cestách bylo možno těmto onemocněním předjet.

Pacient 4

Dvacetiletý muž procestoval během 5 týdnů celou Indii. Bydlel v hotelích nižší kategorie a jedl místní stravu. Vodu si kupoval u pouličních prodáváčů, ochutnával exotické ovoce na místních trzích a často se koupal v říční vodě. Před cestou byl očkován proti hepatitidě A, břišnímu tyfu a meningokokové meningitidě. Doporučenou chemoprophylaxi malárie neužíval. Během svého putování byl až na občasné lehký průjem bez zdravotních obtíží. Za 3 týdny po návratu do ČR dostal náhle horečku 40 °C, byl značně zchvácený a nařikal na kruté bolesti hlavy. Pátý den nemoci byl doporučen na kliniku s podezřením na meningencefalitidu. Při příjmu jsme našli hepatosplenomegalii a laboratorně mírnou leukocytózu ($10,8 \times 10^9/l$), anémii (hemoglobin 12,3 g/dl) a proteinurii (0,17 g/l). Rentgenový snímek plic, nález a tlustá kapka na malárii i Widalova reakce byly negativní. Z hemokultury však byla izolována *Salmonella Paratyphi* A dle antibiogramu rezistentní ke kyselině nalidixové a citlivá vůči ciprofloxacinu. Horečka přetrvávala ještě 6. den léčby ciprofloxacinem, a proto jsme léčbu doplnili aplikací cefotaximu. Třetí den po jeho podání horečka vymizela. Koncem 3. týdne onemocnění byl ve Widalově reakci zjištěn pozitivní titr protilátek proti bičíkovému antigenu „a“ vyvolávající salmonely. Jednalo se o importované onemocnění paratyfem A s pomalým ústupem horečky při terapii ciprofloxacinem. Nedostatečný ústup horečky byl způsoben sníženou citlivostí vyvolávající salmonely na toto chinolonové chemoterapeutikum.

Diskuze

Zdrojem nákazy u tyfu či paratyfu je člověk, a to zpravidla asymptomatický bacilonosič. Vehikulem nákazy bývají kontaminovaná voda, syrová zelenina, strava zakoupená

u pouličních prodáváčů či tepelně neupravené ústřice a mušle. Nebezpečné jsou kostky ledu či zmrzlina připravená z kontaminované vody, neboť salmonely jsou odolné vůči chladu. Již v roce 1983 došlo na řeckém ostrově Kós u zahraničních turistů k epidemii, která postihla 60 osob. Vehikulem nákazy byl salát z rajčat a okurek, který připravovala kuchařka – bacilonosička (5). Riziko nákazy u cestovatelů do endemických oblastí se odhaduje 1 onemocnění na 25 000 cestovatelů, ale v řadě zemí (např. v Indii, Vietnamu, Indonésii, Senegalu, Peru a Chile) je riziko 3 až 10krát vyšší (1). Paratyf B se podobně jako břišní tyf vyskytuje na celém světě. Paratyf A se vyskytuje ve Středomoří, na Arabském poloostrově, v Indii a v Číně. Paratyf C se vyskytuje vzácně v ohraničených oblastech jihovýchodní Asie a Jižní Ameriky a postihuje osoby oslabené chronickou malárií, amébozou či jinou infekcí. Námi sledovaní nemocní se nakazili nejčastěji na indickém subkontinentu, v jihovýchodní Asii a ve Středomoří. Většina z nich podnikla déletrvající cestu mimo turistická střediska a byla v těsném styku s místním obyvatelstvem. K naze jsou více vnímavé osoby se sníženou aciditou žaludku, osoby s narušenou skladbou střevní bakteriální flóry po léčbě antibiotiky a imunodeficitní jedinci (3).

Inkubační doba břišního tyfu je nejčastěji 7 až 14 dnů, ale kolísá v širokém rozmezí od 1 do 8 týdnů. Na rozdíl od horečky dengue či rickettsií teplota u břišního tyfu často stoupá pomalu. U paratyfů bývá inkubační doba kratší, teplota často stoupá náhle a teplotní křivka má spíše septický než kontinuální charakter. Komplikace jsou u paratyfů vzácnější a nákaže často probíhá jako horečnatá gastroenteritida.

Na břišní tyf pomyslíme u cestovatele, který má setrvalou horečku provázenou bolestí hlavy, zchváceností až oblužením a relativní bradykardií. Častými příznaky jsou bronchitický nálezy na plicích, hepatosplenomegalie a difúzní bolest břicha. Nemocní udávají častěji zácpu než průjem, který se někdy objeví ve 2. až 3. týdnu onemocnění. Klinický obraz u cestovatelů se však často liší od učebnicového popisu onemocnění. Inkubační doba často přesahuje 28 dnů, horečka vzniká náhle a nikoliv postupně, až u poloviny nemocných bývá počátečním příznakem průjem a rozeolu na kůži vidíme jen ojediněle. U cestovatelů není vzácností současná nákaže více patogeny šířícími se alimentární cestou. Např. u ženy, která se vrátila ze Sýrie, jsme diagnostikovali břišní tyf, střevní amébozu a giardiózu. Muž, který 3 týdny putoval po horách v Nepálu, onemocněl v prvním týdnu po návratu do ČR kampilobakterovou enteritidou a koncem třetího týdne břišním tyfem. U jedinců v dobrém

celkovém stavu je průběh onemocnění někdy lehký a může být mitigován podáváním antibiotik a nebo předchozím očkováním. U dříve očkových osob je začátek onemocnění někdy náhlý s vysokou horečkou, ale průběh nemoci bývá mírný.

V počáteční fázi nemoci je přítomna bakteriémie a pro včasnou diagnostiku má zásadní význam hemokultivace. Bakteriémie bývá intermitentní a nepříliš intenzivní, a proto při vážném podezření odebíráme během 48 hodin až 4 vzorky krve (3). Odběr hemokultur provedeme před zahájením empirické antibiotické léčby. Původce nákazy lze izolovat také ze stolice, moči a u osob léčených antibiotiky se osvědčila kultivace punktátu kostní dřene. Sérologické vyšetření pomocí Widalovy reakce je doplňujícím vyšetřením a jeho výsledek hodnotíme vždy s určitou opatrností. Sérologická odpověď může být opožděná (např. při léčbě antibiotiky), nedostatečná anebo nespecifická např. v důsledku zkřížené pozitivity při naze jiným sérovarem salmonely. Protilátky bývají v séru přítomny také po aplikaci očkovací látky proti břišnímu tyfu. Widalova reakce se běžně provádí s antigeny salmonely břišního tyfu a paratyfu B. Je-li podezření na onemocnění paratyfem A, je třeba na tuto skutečnost laboratoř upozornit. V krevním obraze svědčí pro břišní tyf normální či snížený počet leukocytů a v rozpočtu nepřítomnost eozinofilů. Při diferenciální diagnostice vzhledem k předchozímu pobytu v tropech se pomýšlí na malárii, amébozu či viscerální leishmaniózu, ale na možnost nákazy břišním tyfem či paratyfem se zapomíná. Nemocní jsou ambulantně neúspěšně léčeni antipyretiky či různými antibiotiky a teprve v 2. až 4. týdnu onemocnění jsou odesíláni k hospitalizaci s diagnózou protrahovaná viróza, pneumonie, neuroinfekce nebo infekce močových cest. Údaj o provedeném očkování proti břišnímu tyfu onemocnění nevylučuje, neboť vakcinace skýtá pouze asi 70% ochranu a nechrání proti paratyfu.

Původně byly kauzálními léky břišního tyfu nejprve chloramfenikol a později ampicilin nebo kotrimoxazol. Rezistence na chloramfenikol se objevila již začátkem 70. let v Mexiku. V 80. letech se v řadě endemických oblastí rozšířily kmeny, které pro svou rezistenci na chloramfenikol, ampicilin i kotrimoxazol byly označeny jako multirezistentní. Byly původci rozsáhlých epidemií v rozvojových zemích a také řady případů importovaných do vyspělých zemí. Proto se začátkem 90. let staly lékem volby fluorochinolony. Jejich předností bylo působení i na multirezistentní kmeny salmonel, výhodné dávkování dvakrát denně, léčba trvala pouze 10 dnů a po této léčbě byl nižší výskyt relapsů nemoci i chronického nosičství salmonel u léčených osob

(3). V posledním desetiletí se však převážně v Asii objevily kmeny se sníženou citlivostí na chinolony. Jde především o kmeny, které jsou in vitro rezistentní ke kyselině nalidixové při zachované citlivosti na ciprofloxacin. Klinicky však podání ciprofloxacinu v běžné dávce nevede k poklesu horečky a příznivému ovlivnění klinického stavu. Kmeny se sníženou citlivostí na chinolony byly v poslední době příčinou rozsáhlých epidemií tyfu v Tádžikistánu (8 000 nemocných osob) a v Nepálu (6 000 nemocných osob). Obě epidemie byly způsobeny kontaminací zdroje pitné vody (2). K léčbě onemocnění vyvolaných kmeny in vitro rezistentními ke kyselině nalidixové je třeba aplikovat fluorochinolony ve vyšší dávce

a po delší dobu a nebo lépe použít cefalosporiny třetí generace. U nemocných s pozitivní kulturou se při indikaci chemoterapie vždy řídíme zjištěnou citlivostí izolované bakterie.

Závěr

Břišní tyf a paratyfy jsou u cestovatelů třetí nejčastější příčinou horečnatého stavu (1).

K včasné diagnóze těchto onemocnění napomáhá zhodnocení cestovatelské anamnézy, chudý fyzikální nález nesvědčící pro postižení některého orgánu, leukopenie s aneozinofilii a malé zvýšení sedimentace červených krvinek. Podezření potvrdí mikrobiologické vyšetření: v prvním týdnu onemocnění hemokultivace a později kultivace stolice a moči.

Literatura

1. Jelínek T, Nothdurft H, Sonnenburg F. a ost. Risk factors for typhoid fever in travelers. J Travel Med 1996; 3: 200–203.
2. Lewis M, Serichantalergs O, Pitarangsi Ch. a ost. Typhoid fever – a massive single point source multidrug – resistant outbreak in Nepal. Clin Inf Dis 2005; 40: 554–561.
3. Parry Ch, Tran Tinh Hien, Dougan G, a ost. Typhoid fever. N Engl J Med 2002; 347: 1770–1781.
4. Piersma D, Overbosch D, Petit P, a ost. Protracted fever after a journey to India and Nepal. J Travel Med 2004; 11: 257–259.
5. Stanwell-Smith R, Ward L. An international point source outbreak of typhoid fever. Bull WHO 1986; 64: 271–278.