Epidemie D+HUS v Německu

Frank Ch, Werber D, Cramer JP, et al., for the HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med 2011;365:1771–1780.

Infekce způsobená kmeny *Escherichia coli* produkujícími Shiga-toxin (STEC) je relativně vzácné onemocnění, které se může manifestovat střevním diskomfortem, průjmy, krvavými průjmy až těžkou hemoragickou kolitidou. U určité části nemocných se vyvine hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Tento typ HUS se také označuje jako typický, resp. D+HUS, jelikož je asociovaný s průjmy (diarrhoea) způsobenými Shiga-like toxinem (Stx). V Evropské unii bylo v roce 2009 hlášeno celkem 3 573 nemocných s infekcí STEC; roční mortalita v důsledku této infekce se pohybuje v posledních několika letech mezi 3–6 případy (Kielstein, 2011). HUS patří do širší skupiny onemocnění, pro která je typický vznik trombotické mikroangiopatie (TMA), ale kromě trombocytopenie a hemolytické anémie zde dochází k rozvoji akutního renálního poškození/selhání. Jde o onemocnění postihující zejména malé děti do věku šesti let, v dospělosti je poměrně vzácný. Pokud se vyskytne u starších jedinců, mívá onemocnění často i horší prognózu. Syndrom D+HUS se asociuje nejčastěji s infekcí *E. coli* sérotyp 0157:H7. Zdrojem infekce bývají zejména přežvýkavci, např. hovězí dobytek. Mezilidský přenos je možný.

Komentovaný článek se zabývá epidemií Stx produkující *E. coli*, která se vyskytla v několika regionech Německa v loňském roce, konkrétně od května do července 2011. Případ, který byl zahrnut do statistik epidemie, se musel manifestovat příznaky HUS nebo těžké gastroenteritidy s prokázanou přítomností Stx produkující *E. coli*. Nejčastěji se vyskytující sérotyp byl 0104:H4, ale byly zaznamenány i jiné. Za začátek epidemie byl stanoven 1. květen, jako konec 4. červenec. Epidemie kulminovala mezi 21. a 22. květnem a nejvíce zasaženy byly severní části Německa. Během tohoto období bylo v Německu nahlášeno 3 816 případů STEC infekce, z nichž u 845 (22 %) se vyvinul HUS. Celkem 54 nemocných zemřelo (36 v důsledku HUS [mortalita 4,2 %] a 18 z důvodu těžké gastroenteritidy [mortalita 0,6 %]). Nepřekvapuje, že medián věku v případě úmrtí na HUS byl 74 let (rozptyl 20–91), zatímco u formy s gastroenteritidou byl medián vyšší (82 let; rozptyl 38–89). Naopak velmi neobvyklé na této epidemii je to, že 88 % případů postihlo dospělé jedince (medián věku byl 42 let) a 68 % postižených tvořily ženy. Medián inkubační doby byl 8 dní a medián doby od začátků průjmů do rozvoje HUS byl 5 dní. První případ se pravděpodobně objevil 8. května, pak již výskyt exponenciálně narůstal.

V úvodu článku autoři popisují epidemiologický dohled v Německu, kdy každá nákaza STEC musí být detekující laboratoří hlášena spádovému zdravotnímu odboru. Lékaři musejí také vyplnit dotazník týkající se symptomů onemocnění a zda je, či není přítomen HUS (definován jako trombocytopenie < 150 000 × 10^9 v ml, hemolytická anémie a renální dysfunkce). Anonymní data jsou pak elektronicky zasílána do federální databáze.

Autoři článku dále analyzují konkrétní data ze souboru nemocných, kteří byli léčeni v hamburském University Medical Center (HUMC). Celkem zde bylo vyšetřeno 166 nemocných, kteří trpěli symptomy, které by mohly souviset s infekcí STEC (krvavé průjmy, bolesti břicha, zvracení). U dospělých se v porovnání s dětmi častěji vyskytovaly krvavé průjmy (91 % vs. 64 %), naopak zvracení u nich bylo méně časté. Bolesti břicha mělo 90 % pacientů (bez závislosti na věku). Zajímavé je, že známky zánětu, např. leukocytóza a vysoké CRP, se vyskytovaly spíše výjimečně. Ze všech vyšetřených jich nakonec bylo 135 hospitalizováno a dále sledováno. Ve sledované kohortě se STEC prokázal u 59 nemocných, u 12 z nich (20 %) se vyvinul HUS. Vstupní charakteristiky se mezi pacienty, kteří byli STEC pozitivní a vyvinul/nevyvinul se u nich HUS, nelišily. Vznik HUS byl ale velmi náhlý a ke kompletní laboratorní manifestaci HUS došlo během dvou dní. Mikrobiologická charakteristika patogenního kmene odhalila, že u nemocných s HUS šlo o sérotyp 0104:H4, který má schopnost fermentovat sorbitol a je pro něj charakteristická zvýšená exprese β-glukuronidázy. Tento kmen patří k vysoce enteroagresivním kmenům a důležité je, že produkuje Stx-2, který má vyšší virulenci. Pro tento kmen je navíc charakteristické, že je rezistentní na β-laktamová antibiotika (ampicilin), cefalosporiny 3. generace a fluorované chinolony. Citlivost vykazoval pouze na carbapenemy a ciprofloxacin.

Kromě nemocných v Německu byla hlášena infekce STEC také u 140 cizinců, kteří cestovali v dané době do Německa. Z toho u 51 došlo k rozvoji HUS, dva nemocní zemřeli a zbylých 89 měli krvavé průjmy v důsledku těžké gastroenteritidy.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Celosvětově až 70 % případů Stx-HUS bývá způsobeno sérotypem E. coli 0157:H7. Tento sérotyp má v porovnání s ostatními typy unikátní biochemické vlastnosti. Není schopen fermentovat sorbitol a dále má schopnost velmi vysoké adherence k epitelu enterocytů, kde se vazbou na membránový protein intimin uchytí (Noris, 2005). V napadeném enterocytu se uvolňuje Stx a ten se transcelulárním transportem dostane do krevního oběhu, kde se naváže predominantně na polymorfonukleáry. Jimi je pak transportován po celém těle a uchycuje se na místech, která jsou k tomu vnímavá, jako jsou glomerulární endoteliální buňky. Vazebným místem je globotriaosylceramid Gb3, který se v ledvinách hojně vyskytuje. Stx-2 se váže až tisíckrát silněji než Stx-1, proto má HUS vyvolaný tímto toxinem výrazně horší průběh. Endocytózou se pak Stx dostává do nitra buňky, kde se v endoplazmatickém retikulu rozdělí na podjednotku A a B. Podjednotka A je translokována do cytosolu a zde blokuje syntézu proteinů s následnou smrtí buňky. Současně také Stx indukuje apoptózu endoteliálních buněk. Důsledkem je obnažení endotelu a spuštění celé kaskády dějů včetně TMA. Sérotyp 0104:H4 v této německé epidemii vykazoval odlišnosti od sérotypu 0157:H7. Byl schopen fermentovat sorbitol (typická vlastnost kmenů E. coli) a vykazoval vysokou expresi β-laktamáz, což ho činilo necitlivým k většině antibiotik. Jeho virulenci ještě umocňovala skutečnost, že produkoval Stx-2, který je zřejmě zodpovědný za tak vysokou incidenci vzniku HUS. Naopak zarážející je skutečnost, že u 101 postižených dětí (nikoli dospělých) se tento sérotyp nenavázal na receptor intimin ve střevě, a přesto způsobil takto těžké onemocnění (u dětských pacientů je vazba na intimin pozorována ve více než 97 % případů). I to svědčí pro jeho vysokou virulenci. Navíc inkubační doba od začátku onemocnění do vzniku HUS byla téměř dvakrát delší, než bývá obvyklé (8 dní vs. standardní 3–4 dny), a neobyčejně častý byl také výskyt neurologických a psychiatrických symptomů, které jsme zvyklí vídat spíše u TTP (Kielstein, 2011).

Incidence D+HUS se celkově odhaduje na 2,1 případů/100 000 obyvatel, přičemž nejvyšší je ve věku do pěti let – až 6,1/100 000 obyvatel (Ruggenenti, 2001). Naopak u lidí starších než 50 let je incidence nejnižší (0,5/100 000 případů). U 38–61 % nemocných se poté, co jsou infikováni STEC, vyvinou hemoragické průjmy. U 3–9 % z nich dojde v případě sporadického výskytu a až u 20 % v případě epidemického výskytu k rozvoji HUS (Banatvala, 2001).

Dlouho se diskutovalo o zdroji nákazy. Od počátku bylo jasné, že zdrojem je čerstvá zelenina. Nejčastěji byly jako zdroj označovány okurky dovezené do Německa ze Španělska, dále také rajčata a salát. Práce Buchholze a spol. (Buchholz, 2011), která byla publikována ve stejném čísle NEJM jako komentovaný článek, si dala za cíl pokusit se na tuto otázku odpovědět. Autoři nakonec jako nejpravděpodobnější zdroj identifikovali výhonky (nejspíše luštěninové). Relativní riziko, že nemocný po konzumaci potraviny onemocní STEC, bylo u výhonků z čočky 14,23, zatímco u rajčat a paprik shodně 1,68. Jednoznačně se ale nebezpečné kmeny E. coli nepodařilo v inkriminovaných potravinách ex post prokázat.

Přes všechna tato negativa, která s sebou tato epidemie přinesla, je zde možné nalézt i některá pozitiva. Jedním z nich je vznik národního německého registru nemocných s EHEC (EHEC-HUS Registry), který byl během 14 dní od začátku epidemie spuštěn na internetu s on-line přístupem a možností zadávat elektronicky údaje o nemocných (Kielstein, 2011). Tím se významným způsobem zlepšila informovanost odborné (a nejen nefrologické) veřejnosti o výskytu nových případů a průběhu onemocnění. Současně byla také vydána doporučení pro postup při vyšetřování nemocných s HUS. Druhým je skutečnost, že EMA urychlila proces schvalování použití eculizumabu v léčbě nemocných s HUS. Eculizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG2/4κ protilátka, která obsahuje lidskou IgG2 a IgG4 oblast a myší variabilní části lehkých a těžkých řetězců cílené proti C5 složce komplementu. Eculizumab se specificky a velmi těsně váže na C5 složku komplementu, zabraňuje jejímu štěpení na složky C5a a C5b, a tím následně i vzniku komplexu C5b-9. Tímto mechanismem přerušuje alternativní cestu aktivace komplementu, která se uplatňuje v patogenezi řady imunitních stavů. Vzhledem k blokádě terminální cesty aktivace komplementu jsou nemocní náchylnější k infekčním komplikacím. Z těchto důvodů je podmínkou podání proběhlé očkování proti meningokokové meningitidě a vysoké opatrnosti je potřeba u infekcí Streptococcus pneumoniae a Haemophilus influenzae. Ačkoli je eculizumab oficiálně schválen jen pro léčbu atypických forem HUS (kromě již existující indikace paroxysmální noční hemoglobinurie), v průběhu této epidemie byl použit asi u 300 nemocných, kdy lék byl darován výrobcem. Indikací k jeho použití bylo zejména pokračující renální poškození (či nedostatečná reparace renální funkce) a přítomnost těžkých neurologických příznaků. Tato indikace našla oporu v publikaci, kde se eculizumab podával s pozitivním efektem u tří dětí s neurologickým postižením při HUS (Lapeyraque, 2011).

Literatura

Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical and epidemiologic findings. J Infect Dis 2001;183:1063–1070.

Buchholz U, Bernard H, Weber D, et al. German outbreak of *Escherichia coli* 0104:H4 associated with sprouts. N Engl J Med 2011;365:1763–1770.

Kielstein for the The German EHEC-HUS Registry. The German 2011 epidemic of Shiga toxin-producing *E. coli* – the nephrological view. Nephrol Dial Transplant 2011;26:2723–2726.

Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement blockade in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med 2011;364:2561–2563.

Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005;16:1035–1050.

Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Int 2001;60:831–846.